

Année 1971

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LE BONT Huguette

née le 11 Juillet 1939 à Paris

- Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris -

Présentée et soutenue publiquement le 22 Décembre 1971

PLACE DES TECHNIQUES DE REANIMATION

DANS L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE DE L'ENFANT

(A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS)

Président : M. R. MALLET, Professeur

120

Année 1971

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LE BONT Huguette

née le 11 Juillet 1939 à Paris

- Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris -

Présentée et soutenue publiquement le 22 Décembre 1971

PLACE DES TECHNIQUES DE REANIMATION

DANS L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE DE L'ENFANT

(A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS)

Président : M. R. MALLET, Professeur



A mes parents,

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance

pour leur amour et leur constant dévouement.

A ma soeur,

A mon beau-frère,

A mes nièces,

En témoignage de mon affection.

A toute ma famille.

A mon Maître, le Professeur R. MALLET.

Il m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter
la présidence de cette thèse.

Il s'est toujours montré à mon égard d'une grande
bienveillance.

En hommage respectueux et reconnaissant.

A mon Ami, le Docteur Michel CLOUP,

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse
et aidé dans sa réalisation.

Il m'a enseigné les techniques de réanimation.

Qu'il trouve ici l'assurance de mon attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur E. BERNARD,
Monsieur le Docteur CHAMPEAU - in memoriam,
Monsieur le Docteur LEMARIEY,
Monsieur le Docteur PERON - in memoriam,
Monsieur le Professeur M. LANVIN,
Monsieur le Professeur M. CACHIN,
Monsieur le Professeur C. LAUNAY,
Monsieur le Professeur P. SOULIE - in memoriam.

EXTERNAT EN PREMIER :

Monsieur le Docteur A. DURUY - in memoriam.

INTERNAT :

Monsieur le Professeur G. LEPERCQ,
Monsieur le Docteur P. LAJOUANINE,
Monsieur le Professeur M. AUSSANNAIRE,
Monsieur le Professeur JULIEN MARIE,
Monsieur le Professeur J. VIALATTE,
Monsieur le Professeur R. MALLET,
Monsieur le Professeur P. ROYER.

En témoignage de ma reconnaissance pour leur enseignement.

A Monsieur le Professeur J.P. MAURAT,
alors Chef de Clinique,
il guida mon premier stage de médecine.

A mes conférenciers d'externat et d'internat,
Monsieur le Docteur M. HODARA,
Monsieur le Docteur J.C. HESSE.

A Monsieur le Docteur J.P. FOURNET,

A Madame le Docteur I. CLOUP.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de
l'Unité de Réanimation des Enfants-Malades.

A tous mes amis.

INTRODUCTION

DEFINITION

L'état de mal est une complication redoutable de l'asthme chez l'enfant comme chez l'adulte.

Il peut survenir dans n'importe quel type d'asthme, même bénin. Il risque de conduire à une issue fatale. L'état de mal asthmatique chez l'enfant est cependant rare, et il est rare de voir les asthmatiques dans une Unité de Réanimation.

Mais d'emblée se pose le problème de la définition de l'état de mal. Bien des malades sont adressés avec le diagnostic d'état de mal qui n'ont qu'une crise sévère plus prolongée qu'à l'ordinaire. Ces attaques d'asthme réagissent à un traitement hospitalier énergique et n'intéressent pas notre étude.

Dans le véritable état de mal l'insuffisance respiratoire menace le pronostic vital. C'est là que les techniques de réanimation trouvent une indication de choix; leur mise en oeuvre rapide sauve des malades autrefois voués à une mort certaine.

Ces techniques sont d'introduction relativement récente en pédiatrie. Il nous a paru intéressant d'en étudier l'application à cette urgence respiratoire typique.

Nous rapportons trois observations d'enfants traités pour état de mal asthmatique dans l'Unité de Réanimation de l'Hôpital des Enfants-Malades.

Elles serviront de base à ce travail.

Notre plan sera le suivant :

- Essai de définition de l'état de mal asthmatique.
- Trois observations.
- Commentaires des observations.
- Anatomo-pathologie.
- Physio-pathologie.
- Etude clinique et biologique.
- Traitement.
- Pronostic.
- Conclusions.

Un certain nombre d'auteurs se gardent bien de donner une définition de l'état de mal asthmatique, attestant par là la gêne éprouvée à définir un état aux frontières jusqu'à assez floues.

La plupart donnent une définition basée sur des critères cliniques et thérapeutiques imprécis :

" Stade de l'asthme sévère résistant aux thérapeutiques usuelles en particulier à l'Epinéphrine " - (Richards et Siegel).

" Attaque d'asthme prolongée, plus de 24 heures, résistante à l'Epinéphrine " - (Lecks).

" Distension thoracique aiguë, sévère avec wheezing, résistante à l'Epinéphrine, sans évidence de corps étranger, ni de broncho-pneumonie, chez un enfant ayant une histoire allergique " - (Downes - 1966).

Le même auteur convient, quelques années après (1968) que, suivant les critères classiques (en particulier de résistance à l'Epinéphrine) l'état de mal asthmatique varie en fait " de la crise sévère à l'insuffisance respiratoire avec coma ".

La résistance à l'Epinéphrine (Adrénaline) notée avec constance dans les pays anglo-saxons comme critère essentiel de l'état de mal asthmatique n'apparaît généralement pas dans les " définitions françaises " du fait sans doute du moindre emploi des sympathomimétiques. On y parle encore plus vaguement de la résistance aux " traitements médicaux habituels ".

En fait, la base " solide " qu'on ressent le besoin de donner à cette définition ne peut être que biologique. A la suite de Hirsch (1969) nous pensons qu'il convient d'ajouter aux critères classiques les symptômes humoraux d'hypoventilation alvéolaire que sont l'hypercapnie et l'hypoxie.

Le développement de l'étude des gaz du sang dans les détresses respiratoires a suffisamment montré que c'était le seul critère vraiment objectif permettant d'apprécier le stade de l'insuffisance respiratoire, sa gravité et de décider des indications thérapeutiques. Son application à l'état de mal asthmatique permet d'établir un cadre nosologique assez précis.

On peut définir l'état de mal asthmatique comme : le stade d'asthme sévère où l'hypoxie et l'hypercapnie atteignent les zones dangereuses :

- $pCO_2 \gg 60$ à 65 mmHg,
- $pO_2 \ll 60,50$ mmHg.

On exclu ainsi de la définition le critère de temps : certaines attaques d'asthme sévère peuvent progresser très vite en quelques heures vers une insuffisance respiratoire dramatique. D'autres durent des jours sans insuffisance respiratoire marquée.

Les critères cliniques certes essentiels, en particulier dans la surveillance du malade, sont souvent imprécis pour la classification des différents cas et sujets à des erreurs d'appréciation.

Ainsi défini, l'état de mal asthmatique relève du service de réanimation. Les malades ne seront certes pas tous ventilés, mais leur surveillance ne saurait sans imprudence être poursuivie en dehors de ces unités.

LES OBSERVATIONS

Alain P..... né le 21.12.1954, est un garçon de 14 ans 5 mois quand il entre dans l'Unité de Réanimation du Professeur JULIEN MARIE, le 27.5.1969, pour état de mal asthmatique.

Né d'une grossesse gémellaire, à terme, normalement.

Sa soeur jumelle est décédée, à 3 mois, de " toxicose ".

Le grand-père paternel est asthmatique.

Le frère cadet d'Alain a également un asthme modéré.

Une autre soeur est bien portante, de même les parents.

- A l'âge de 3 ans $\frac{1}{2}$, apparition d'un eczéma, puis des premières crises d'asthme d'emblée fréquentes : une à deux crises par semaine.
- De 7 à 10 ans, Alain fait un séjour en aérarium, puis plusieurs cures à Saint-Honoré et le Mont Dore. Les crises sont d'intensité modeste.
- A 10 ans, l'enquête allergologique révèle une sensibilité à la poussière et au duvet; un traitement de désensibilisation est tenté qui est mal supporté.

On est alors obligé de recourir aux corticoïdes. La corticothérapie sera désormais poursuivie de façon plus ou moins permanente, suivant la fréquence des crises.

Il existe un état psychopathologique indiscutable favorisé par le milieu familial où Alain est " partagé " entre ses grands-parents qui l'ont élevé et ses parents. Les crises sont souvent déclenchées par des facteurs psycho-émotionnels.

- Fin Mars 1969 : un épisode infectieux respiratoire avec fièvre à 39° est traité à domicile par antibiotiques et corticoïdes associés.
- 15 Avril 1969 : l'épisode fébrile se prolonge avec des crises d'asthme très fréquentes et prolongées.

Alain est hospitalisé.

Le traitement comporte : une oxygénothérapie, la poursuite des corticoïdes, une nouvelle antibiothérapie, de la Théophylline.

Il sort, le 16 Mai ...

..... les corticoïdes sont arrêtés. On poursuit seulement la Théophylline associée à un antihistaminique.

- Le 22 Mai, 6 jours après sa sortie de l'Hôpital local, il a une crise prolongée, résistante aux traitements habituels, et même à 4 ou 5 pulvérisations d'Alupent.
- Le 25 Mai, nouvelle crise dyspnéique nocturne sévère avec reprise fébrile à 39°.
- Le 26 Mai, apparaît une cyanose avec polypnée et une expectoration hémoptoïque.

Il est alors réhospitalisé.

L'amélioration sous traitement n'est pas spectaculaire.....

Le 27 Mai 1969, il existe un certain degré de somnolence et l'enfant est alors adressé dans l'Unité de Réanimation.

.....

A l'arrivée dans l'Unité de Réanimation du Professeur JULIEN MARIE, le 27.5.1969 vers 19 h :

La dyspnée asthmatiforme est impressionnante :

Bradypnée inspiratoire et expiratoire avec mise en jeu des respirateurs accessoires. La toux pénible ne ramène qu'une expectoration rare, épaisse. L'enfant se tient en permanence assis en tailleur.

Mais, il n'y a pas de cyanose, pas d'épuisement, et la conscience est normale.

L'EXAMEN montre :

- Un thorax distendu, bloqué.
- Très peu de râles sibillants à l'auscultation.
- Peu de retentissement cardiovasculaire : le coeur est rapide (110-140), mais régulier, normal à l'auscultation.

Les pouls sont bien perçus, la tension artérielle normale.

Il n'y a pas d'hépatomégalie.

Le reste de l'examen montre :

- Une hydratation normale.
- Un aspect un peu cushingoïde.
- Une température à 37°5.
- Pas de splénomégalie.
- Une gorge normale.
- Un examen neurologique normal.
- Une puberté en retard pour l'âge ainsi qu'un retard staturo-pondéral marqué.

A la radio du thorax :

Il existe une distension thoracique avec horizontalisation des côtes, sommets arrondis, coupoles diaphragmatiques abaissées. Une hyperclarté diffuse du parenchyme pulmonaire. Aucun foyer de condensation. Le coeur est petit.

Les gaz du sang à l'arrivée (en microméthode) montrent :

: Ph : 7,35 - PCO₂ : 39 mmHg - Bicarbonates Standards : 21 mEq - BD : - 4 mEq.

Donc une acidose métabolique modérée avec une PCO₂ normale.

La PO₂ n'a pas été faite à l'arrivée.

L'ionogramme sanguin est sans particularité :

: Na⁺ : 140 mEq - K⁺ : 4,5 mEq - Cl⁻ : 100 mEq - Urée : 0,25 g/litre - Glycémie 1g.20/litre - Calcémie : 91 mg/litre - Hématocrite : 47 %.

Numération formule sanguine :

: 4 700 000 Globules rouges - 10 300 Globules blancs.

Le TRAITEMENT comporte initialement :

- Hydratation veineuse.
- Hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 50 mg, toutes les 4 heures.
- Oxygénothérapie par sonde nasale (oxygène humidifié).
- Antibiothérapie (Ampicilline).
- Une petite dose de Gardénal (4 cg).

.....

Devant l'anxiété de l'enfant, on ajoute une injection de 5 mg de Diazépan mais même cette faible dose est mal supportée, l'enfant se sent moins bien et tout traitement sédatif est arrêté.

Vers la fin de la nuit et le 28 au matin, l'état de l'enfant s'est aggravé :

- La cyanose est réapparue.
- Il existe une certaine somnolence.

Les gaz du sang montrent :

: un Ph à 7,22 - une PCO₂ à 70 mmHg - un BD à - 5 mEq/litre.

- Les corticoïdes sont augmentés, le phosphate sodique de dexaméthazone remplaçant l'hémisuccinate d'hydrocortisone.
- On ajoute de la Théophylline : $\frac{1}{2}$ ampoule intraveineuse, puis un suppositoire de 10cg toutes les 6 heures (soit environ 1 cg/kg/24 h).

Une amélioration se dessine dans la journée :

- Alain est encore dyspnéique, un peu cyanosé, mais bien conscient avec des périodes de sommeil pendant lesquelles la dyspnée s'améliore.
- Le thorax est encore bloqué avec absence de râles bronchiques à l'auscultation.

Mais les gaz du sang sont meilleurs :

: (A 12 h 30) Ph : 7,31 - PCO₂ : 52 mmHg - BD : - 3.

Sur le plan thérapeutique :

Un spray d'Isoprénaline paraît avoir une certaine efficacité sur le spasme.

Le 29 Mai :

- La cyanose a pratiquement disparu.
- L'enfant est parfaitement conscient.
- L'auscultation montre encore une respiration sifflante, bloquée bien que sur la radio du thorax il n'y ait plus d'horizontalisation des arcs costaux.
- L'enfant s'alimente normalement.

: Ph : 7,39 - PCO₂ : 39 mmHg - BD : - 2 mEq

PO₂ : 54 mmHg. Cette hypoxie étant la seule anomalie humorale persistante.

L'enfant sort du service de Réanimation, après y avoir passé 48 heures.

Il restera hospitalisé jusqu'au 10 Juin en pédiatrie où les corticoïdes sont lentement diminués.

Deux autres courtes hospitalisations en pédiatrie sont motivées par une crise un peu prolongée, les 20 juin et 11 juillet.

Puis l'enfant part pour un séjour en altitude.

.....

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Date heure	Fi O ₂ %	P O ₂ mmHg	PCO ₂ mmHg	pH	B.D. mEq/l	Na	K mEq/l	Cl	F.S. GB	P.N %
27.5 20 h	40	-	39	7,35	- 4	140	4,5	100	10 300	
28.5 7 h	id.	-	70	7,22	- 5	143	5,1	107	12 200	86
12 h	id.	-	52	7,31	- 3					
29.5 10 h	id.	54	39	7,39	- 2					

Maria P est née le 8.1.1966. Elle est d'origine portugaise.

Née au Portugal, au terme d'une grossesse normale.

Naissance normale, poids de naissance : 3,300 kg.

Sa grand-mère paternelle est morte d'asthme.

Elle est bien portante jusqu'à l'âge de 8 mois.

A 8 mois, débutent des crises d'asthme :

- répétées tous les quinze jours, 3 semaines,
- nocturnes,
- avec toux - polypnée, sifflement inspiratoire et expiratoire,
- température normale.

Les traitements suivis ne sont pas précisés.

Depuis son arrivée en France, en Juillet 1969, les crises se sont beaucoup espacées : trois seulement en un an.

En Février 1970, à l'âge de 4 ans, elle est hospitalisée une première fois pour une crise plus forte qu'à l'habitude.

Cette crise, résistante à la Théophylline, réagit bien à un court traitement corticoïde.

- La numération montre à cette époque 3 % d'éosinophiles.
- Un test de la sueur est pratiqué qui est à 84 mEq/litre, mais ne peut être contrôlé car l'enfant quitte le service et les parents ne la ramènent pas.

Le 23 Juin 1970, à l'âge de 4 ans $\frac{1}{2}$:

Nouvelle crise avec gêne respiratoire persistante résistant à l'aminophylline.

Cette gêne respiratoire s'aggrave brutalement dans la nuit du 28 au 29 Juin et elle est réhospitalisée.

- Elle est apyrétique.
- La dyspnée est importante avec tirage, battement des ailes du nez, thorax bloqué, hypersonore, sibillants dans les deux champs pulmonaires.

Elle reçoit comme traitement :

- une $\frac{1}{2}$ ampoule de phosphate sodique de dexaméthasone (soludécadron);
- puis une perfusion avec 20 mg de méthylprédnisolone soluble (solumédrol);
- l'absence d'amélioration fait pratiquer une saignée de 70 à 80 ml.

On ne donne pas de théophylline car elle en avait déjà reçu avant son entrée; trois suppositoires de Campho-pneumine aminophylline (soit 18 centigrammes de théophylline pour un poids de 13 kg).

Le 30 Juin 1970 :

Il n'y a aucune amélioration.

- L'enfant est très pale, fatiguée.
- La détresse respiratoire ne réagit pas au traitement (hémisuccinate d'Hydrocortisone et traitement alcalinisant)

.....

Il est effectué en hélicoptère par le service de réanimation mobile :

La détresse s'aggrave transitoirement pendant le transport avec augmentation du tirage et de la pâleur.

L'amélioration, après 40 ml de THAM et la ventilation au masque en oxygène pur fait encore surseoir à l'intubation.

L'enfant arrive dans l'Unité de Réanimation du Professeur JULIEN MARIE, le 30, à 12 heures.

L'impression est défavorable d'emblée car la détresse respiratoire est manifestement grave.

- Si l'enfant est encore consciente, il existe par moment une baisse importante de la vigilance.

- Le faciès est grisé, mélange de pâleur et de cyanose.

- La dyspnée est à maximum expiratoire mais également un peu inspiratoire.

Il y a des sibilants dans les deux champs pulmonaires, mais pas de signes en foyer.

- Le coeur est à 140, régulier, d'auscultation normale.

- La pression artérielle est à 7,5 de maxima.

- Le temps de recoloration un peu long.

- L'examen neurologique ne montre rien de particulier, en dehors des troubles de la conscience.

- Il y a une petite diarrhée.

- L'hydratation est à la limite de la normale.

- L'abdomen est souple, sans hépato ni splénomégalie.

- La température est à 38° à l'entrée mais reviendra ensuite rapidement à 37°.

La radio du thorax montre :

une distension modeste sans foyer mais avec une curieuse image en pinceau, parahilaire gauche, oblique en haut et en dehors. Le coeur est petit.

- Seule une PO2 est faite immédiatement, elle est à 43 mmHg.

Devant l'aspect de l'enfant dont on a l'impression qu'elle perd pied et vu le chiffre bas de la PO2, on INTUBE d'emblée et on la met sous respiration assistée par R.P.R., en oxygène pur avec un débit de 6 litres, une pression d'insufflation élevée, de l'ordre de 40 cm d'eau, une fréquence lente.

On calme l'agitation de l'enfant par du Diazépan, à dose assez modeste (1mg/kg/jour).

L'enfant s'adapte au R.P.R. et s'endort, s'améliorant de façon spectaculaire.

Le traitement comporte d'autre part :

- Une réhydratation par voie veineuse,

- la poursuite de la corticothérapie : phosphate sodique de dexaméthasone 8 mg/jour,

- les antibiotiques : Ampicilline - Kanamycine.

A 16 h 30, le même jour :

- La PO2 est à 170, permettant de ramener la concentration d'oxygène du mélange à 70 %.

.....

Les gaz du sang montrent, à 17 h 30 :

- Ph : 7,37 - PCO₂ : 50 - BE : + 1.

Les autres examens complémentaires sont :

- La numération formule sanguine montrant une hyperleucocytose à 29 400 G.B. dont 87 % de polynucléaires neutrophiles - 8 % d'éosinophiles - 4 280 000 G.R.
- Urée, ionogramme, glycémie, calcémie sont normaux, de même que l'électrocardiogramme.

L'EVOLUTION de ce premier état de mal est très simple.

- On obtient assez facilement la cédation du spasme par de faibles doses de Diazépan. L'enfant se laisse parfaitement ventiler.
- On peut commencer les débranchements dès la 5ème heure.

L'enfant sera complètement sevrée du respirateur à la 44ème heure.

Extubée, le 3ème jour.

Cependant un sevrage trop rapide en oxygène fera à nouveau chuter la PO₂ à 49 mmHg (à la 24ème heure en respiration spontanée à l'air). On ramènera celle-ci à des taux plus satisfaisants en descendant de quelques centimètres dans la sonde d'intubation un cathéter amenant de l'oxygène à un débit de 2 litres/minute quand l'enfant est débranchée.

- Les prélèvements bactériologiques faits à l'entrée sont tous négatifs.

L'enfant sort de l'Unité de Réanimation après 4 jours.

La régression relativement simple de cet état de mal fait quelque peu douter du diagnostic et incite à pousser les explorations.

Maria est donc hospitalisée dans un service de pédiatrie voisin où sont pratiqués :

- un nouveau test de la sueur qui est normal,
- un transit oesophagien : normal,
- la recherche de sidérocytes dans le tubage gastrique : négative,
- une bronchoscopie qui ne montre qu'une muqueuse congestive,
- les tests allergologiques sont négatifs.

L'enfant est rendue à ses parents, fin Août, une varicelle ayant retardé sa sortie.

Elle devait être revue pour compléter les explorations.

De sa sortie à début Octobre : aucune crise.

Le 6 Octobre 1970 :

Elle est réveillée la nuit par une dyspnée importante, rapidement croissante qui conduit les parents à l'hospitaliser à nouveau.

A l'entrée à l'Hôpital, l'enfant est en état de mal asthmatique avec cyanose.

- La tension artérielle est normale, le coeur normal, pas d'hépatomégalie.
- Par contre, il existe une légère obnubilation avec hypotonie.

L'enfant reçoit :

.....

- Oxygénothérapie par sonde nasale,
- 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineux,
- puis une perfusion contenant 12 mg de Méthylprednisolone,
- elle reçoit encore 4 cg de Gardénal,
- et 10 ml, soit 5 mEQ de Bicarbonate de sodium en solution semi-molaire.

Devant l'absence d'amélioration, on pratique, deux heures après, une saignée de 120 ml et on injecte en intraveineux une ampoule de Dexaméthasone.

Ces diverses thérapeutiques restent inefficaces et l'enfant est à nouveau confiée à l'Unité de Réanimation.

Transport : en ambulance ordinaire avec oxygène.

A l'arrivée dans l'Unité de Réanimation du Professeur MALLET, le 7 Octobre, à 13 h,
l'aspect clinique de l'enfant est identique à la première fois.

- Le pouls est à 140 - la tension artérielle à 6.
- Elle est apyrétique (37°4).

La radio du thorax montre une petite distension thoracique, une opacité en éventail parahilaire gauche dans le même territoire que lors de la précédente hospitalisation.

Les gaz du sang :

- Ph : 7,28 - PCO₂ : 54 mmHg - BD : - 4 mEQ
- PO₂ : 35 mmHg.

Ionogramme, glycémie, calcémie sont normaux.

Numération formule sanguine :

- 3 700 000 G.R. - 22 000 G.B. dont 90 % de polynucléaires neutrophiles,
- Hémoglobine : 10 g6.

L'enfant est INTUBEE d'emblée et mise sous R.P.R. (6 litres d'oxygène pur - pression d'insufflation : 25-30 - fréquence : 25-30).

- Elle reçoit 100 ml de plasma pour relever la tension artérielle.
- La réhydratation est poursuivie par voie veineuse - de même la corticothérapie : Dexaméthasone : 12 mg/jour puis 6 mg.
- Antibiothérapie identique au premier épisode.
- Elle reçoit enfin au début du Diazépan, à dose modérée, qui permet une adaptation rapide à la machine.
- L'isoprotérénol est administré les premières heures par voie endotrachéale faisant rapidement céder le spasme bronchique.

L'EVOLUTION se passe simplement comme la première fois :

- La ventilation est facile.
- La PO₂ remonte très bien sous ventilation assistée - le 7.10 à 23 heures elle est à 250 mmHg, sous une FiO₂ (fraction inspirée d'oxygène) de 100 % et de l'air est introduit dans la machine.

Une baisse trop rapide de la FiO₂, le 9.10 à 50 % entraîne une chute de la PO₂ à 50 mmHg qui fait enrichir davantage le mélange porté à 60 % d'oxygène.

.....

- L'enfant est complètement sevrée de son respirateur, le 3ème jour.
- Extubation le 4ème jour.

Les examens seront poursuivis dans le service de pédiatrie générale qui avait commencé à l'explorer en Juillet :

- Bronchoscopie.
- Bronchographie lipiodolée.
- Nouvelle recherche de sidérocytes.
- Radio de sinus.
- Gaz du sang et test à l'acétylcholine permettent de lever le doute diagnostique qui avait pu persister et de conclure finalement à un asthme malgré l'enquête allergologique négative.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1° épisode

Date	FiO ₂	P O ₂	PCO ₂	pH	B.D.	Na	K	Cl	F.S.	PN %
heure	%	mmHg	mmHg		mEq/l		mEq/l		G.B.	
30.6										
13 h	Air(21)	43				135	5,2	100	29 000	87
17 h	100	170	50	7,37	+ 1					
1.7										
4 h			36	7,44	+ 1					
8 h						135	5,9	94		
11 h	21	49	47	7,36	- 1					
2.7										
0 h	46	76								
12 h	40	85	40	7,45	+ 4	136	5,2	95		
3.7										
11 h	40	58	40	7,40	0	134	5	96		
4.7										
9 h			41	7,41	0					

2° épisode

7.10										
14 h	21	35	54	7,28	- 4	136	4,8	100	22 000	90
19 h	100		42	7,41	+ 1,5					
23 h	100	250	36	7,41	- 1					
8.10										
8 h	34	116	41	7,39	0	135	5,3	100		
18 h	68	180	28	7,48	0					
10.10										
0 h	52	50	14	7,52	- 2	137	5,5	107		

OBSERVATION N° 3

Jean-Pierre C..... né le 1.12.1957 est un garçon de 13 ans $\frac{1}{2}$ quand il rentre en réanimation pour état de mal asthmatique.

Aîné d'une fratrie de trois, né normalement après une grossesse normale (poids de naissance : 3,900 kg).

Antécédents asthmatiques chez une tante et une grand-tante paternelle.

La soeur de 12 ans serait allergique à la Pénicilline.

Celle de 3 ans $\frac{1}{2}$ a de l'eczéma.

Jean-Pierre a eu sa première crise d'asthme à 16 mois.

A 2 ans $\frac{1}{2}$, il a un eczéma pendant un mois.

Après guérison de l'eczéma on observe une aggravation de l'asthme dont les crises sont hebdomadaires.

Il fait deux cures climatiques : en 1962 à Hyères - en 1965, à Fon-Romeu.

L'asthme s'améliore nettement pendant les deux séjours, mais récidive au retour à son domicile.

- Le recours aux corticoïdes devient très fréquent.

Il est hospitalisé, en 1965, pour bilan allergologique.

Les tests déclenchent plusieurs crises.

On est finalement obligé de le laisser sous traitement corticoïde presque permanent.

Depuis 6 mois Jean-Pierre avait une crise par mois, quand,

le 10 Mai 1971, il est hospitalisé pour crise très prolongée.

- Cette crise régresse après hémisuccinate d'hydrocortisone, saignée, Bétaméthasone, Théophylline, Gardénal.

Une nouvelle crise, le 21 Mai, cède au Synacthène.

Il sort de l'Hôpital, le 30 Mai, en permission pour 24 heures.

Il y revient le 31 en crise grave avec cyanose.

Le traitement associant à nouveau hémisuccinate d'hydrocortisone, Synacthène, saignée, Théophylline, est inefficace.

Le 1er Juin - PCO₂ : 56 mmHg - Ph : 7,24.

Le 2 Juin - Devant l'absence d'amélioration, l'enfant est transféré aux Enfants-Malades, en pédiatrie générale.

Dans le déclenchement de cet état de mal il existe peut-être une composante infectieuse car une expectoration purulente était notée dans l'Hôpital d'origine et la numération formule montrait une hyperleucocytose à 21 000 avec 59 % de polynucléaires neutrophiles.

Il existait de plus un terrain psychique un peu particulier avec quelques troubles caractériels et une tentative d'autolyse peu auparavant.

.....

Le 2 Juin 1971, à l'entrée aux Enfants-Malades, à 12 heures, on note :

- Dyspnée importante avec cyanose des lèvres, battement des ailes du nez, tirage.
- Thorax hypersonore avec râles sibillants dans les deux champs pulmonaires à l'auscultation.
- Le coeur est rapide, normal à l'auscultation. La T.A. est à 13/7.
- Il n'y a pas d'hépatomégalie.

Il reçoit :

- 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en intraveineux direct.
- On pose une perfusion contenant 2 ampoules de Synathène;
- et une sonde d'oxygène nasale avec un débit de 2 litres/minute.

A 13 heures :

L'état est inchangé.

- On injecte en 5 minutes, $\frac{1}{2}$ mg de Salbutamol en intraveineux.

Pendant l'injection on observe une amélioration nette de la dyspnée, une diminution de la cyanose.

A 14 heures :

L'amélioration produite par le Salbutamol n'a duré qu'une demi-heure.

A 14 h 30 :

Les gaz du sang montrent : un Ph à 7,29 - une PCO₂ à 63 mmHg - un BD à 0 - R.A. : 23,5 mEq - Hématocrite à 50 %.

A 18 heures :

L'enfant est toujours dyspnéique, angoissé, cyanosé.

- Une deuxième injection d'1/3 d'ampoule de Salbutamol est faite.

Le 3 Juin à 0 heure :

Il n'y a toujours pas d'amélioration.

Le pouls est à 140 - la T.A. à 13,5/8,

Ph : 7,27 - BE : + 5 mEq - R.A. : 28 mEq - PCO₂ : 87 mmHg.

- Une deuxième injection de 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone n'a pas plus d'effet que la première.

Aussi, devant l'échec du traitement médical et l'augmentation de la PCO₂, le transfert en réanimation est décidé.

Admission dans l'Unité de Réanimation du Professeur MALLET, le 3.6.1971, à 3 heures.

La détresse respiratoire est arrivée à un stade majeur où l'assistance par machine s'impose.

L'enfant qui pèse 40 kg est apyrétique, a une hydratation normale avec un aspect un peu cushingoïde.

Il est très obnubilé.

Cyanose diffuse nette, sueurs importantes.

La pression artérielle est à 16 de maxima, le pouls est à 160.

.....

Tous signes traduisent à l'évidence l'hypercapnie.

Le thorax est distendu, la respiration de type asthmatique est encore bruyante, perçue à distance. Il existe un gros encombrement avec râles ronflants et sibillants.

L'auscultation cardiaque est normale en dehors de la tachycardie.

Pas d'hépatome, ni splénomégalie.

Du point de vue neurologique :

- Il existe une hypotonie diffuse,
- les R.O.T. sont symétriques,
- les cutanés plantaires en flexion.

Après injection de 5 mg de Diazépan, on intube l'enfant par voie nasotrachéale avec une sonde Portex n° 6,5.

On place le malade sous machine en oxygène pur (7 litres) avec une pression d'insufflation modérée (20 cm d'eau).

On fait vite une désobstruction bronchique avec instillation d'alevaire et de quelques gouttes d'Isoprotérénol endotrachéal.

Les aspirations répétées ramènent des quantités très importantes de mucosités, d'abord sanglantes, puis jaunâtres, puis de véritables moules bronchiques :

- 10 mg de Diazépan sont encore nécessaires pour adapter l'enfant à sa machine...

..... après quoi, la ventilation assistée, associée aux aspirations très fréquentes, (tous les 1/4 d'heure au début) transforment rapidement la situation :

- l'enfant devient rose et retrouve une conscience normale;
- le spasme bronchique se réduit d'une façon considérable.

La radio thoracique (faite après intubation et désobstruction) montre la distension thoracique avec côtes horizontales, un encombrement modéré avec quelques densifications dans le lobe supérieur droit et la région parahilaire droite.

Il n'y pas eu de PO₂ de faite à l'entrée en Réanimation mais l'enfant était sûrement très hypoxique, car immédiatement après intubation la cyanose s'est majorée de façon impressionnante. Ce n'est qu'après qu'on ait commencé à lever l'encombrement par les aspirations que l'enfant est redevenu bien coloré sous ventilation assistée.

Le reste du traitement a comporté :

- Hémisuccinate d'hydrocortisone : 50 mg toutes les 3 à 4 heures;
- antibiothérapie par : Kéflin : 4 gr/jour - Kanamycine : 600 mg/jour;
- Digoxine : 600 microgrammes/jour.

Dans la matinée du 3.6.1971, 7 à 8 heures après le début du traitement de réanimation, l'enfant est bien rose, conscient.

La pression artérielle normale, à 12 de maxima.

Le temps de recoloration excellent.

Il n'est pas encombré, toujours tachycarde (150), n'a pas d'hépatomégalie, mais la respiration est toujours asthmatiforme avec un thorax encore bloqué, un murmure vésiculaire faible.

.....

- PO2 : 150 mmHg, sous une FiO2 de 75 % au respirateur et l'on a besoin de cette concentration d'oxygène importante pour maintenir la PaO2 à des chiffres un peu supérieurs à la normale.

Le spasme n'est pas levé, comme en témoigne l'auscultation; et on envisage de reprendre le traitement par le Salbutamol essayé avant l'entrée en Réanimation pour tenter de réduire ce spasme.

Vers 12 heures 20 :

L'enfant s'agite brusquement et s'extube accidentellement.

Cette extubation est très mal supportée : l'enfant devient immédiatement cyanique.

La réintubation, bien que faite dans les secondes qui suivent est marquée par un très court arrêt cardiaque. Le massage cardiaque externe, la ventilation en oxygène pur, l'injection d'Isoprotérénol (0,06 mg) ramènent rapidement pouls et pression artérielle à la normale ainsi qu'une conscience correcte.

On décide alors de mettre l'enfant sous Salbutamol, à la posologie de 500 microgrammes dans 10 ml de Glucosé à 5 %, à passer en 12 heures à la pompe.

L'amélioration est rapide puisque en moins de deux heures le spasme bronchique cède et que la ventilation devient beaucoup plus facile.

L'EVOLUTION devient dès lors, très simple :

L'état circulatoire reste très satisfaisant.

On diminue progressivement la FiO2 en suivant parallèlement les chiffres de la PaO2. La concentration d'oxygène inspirée est ainsi réduite à 50 % le 4, 33 % le 5. La PCO2 revient progressivement à la normale (Cf tableau).

Le 5, au deuxième jour :

Les débranchements peuvent être commencés.

L'enfant est complètement sevré de sa machine, le 6.

Extubation, sans problème le 7, après renforcement transitoire du traitement corticoïde.

Après l'extubation, aucun syndrome asthatiforme ou laryngé n'est noté.

- Le Salbutamol avait été poursuivi à la même posologie de 500 microgrammes pour 12 heures, le 3. Le 4, on avait réduit la posologie à 250 microgrammes pour 12 heures, puis le 7 à 125 microgrammes. Il était arrêté, le 8, après 5 jours de traitement.
- La corticothérapie intraveineuse : hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg x 8 par jour a été poursuivie à cette dose jusqu'au 7 puis relayé progressivement à partir de cette date par le Cortancyl per os.
- L'alimentation avait été entreprise par gavage dès le 2ème jour : lait entier puis régime diététique pour sonde.
- Les prélèvements bactériologiques sont restés négatifs, ne confirmant pas l'infection évoquée au début.
- La numération formule du 2 Juin avait montré 20 000 G.B. avec 90 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles.
- le 8, 13 200 G.B. dont 71 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % d'éosinophiles.

- L'électrocardiogramme était normal.

25.-

- La Digoxine a été arrêtée le 3ème jour.

L'enfant a été rendu à son service d'origine, le 8 Juin 1971.

La corticothérapie a été très prudemment diminuée mais ne sera pas totalement arrêtée quand l'enfant sort, le 13.7.1971.

.....

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Date	Fi O ₂	P O ₂	PCO ₂	ph	B.D.	Na	K	cl	F.S.	PN.%
heure	% ₂	mmHg ₂	mmHg ₂		mEq/l		mEq/l		G.B.	
2.6										
14 h			63	7,29	0				20 000	90
3.6										
0 h			87	7,27	+ 5					
10 h	70	150				137	2,8	95		
20 h		65	64	7,41	+ 9					
4.6										
10 h	40	52	50	7,44	+ 8	136	4,4	98		
5.6										
1 h	60	250								
9 h	33	100	33	7,34	- 7,5	135	4,6	94		
23 h	48	155	48	7,39	+ 2					
6.6										
8 h						130	6,3	94		
7.6										
8 h			50	7,45	+ 5	135	5,8	101		
8.6										
8 h			39	7,37	- 2,5	137	6,5	111	13 200	71

COMMENTAIRES

DES

OBSERVATIONS

Les observations concernent 4 épisodes d'état de mal asthmatique chez 3 malades.

Deux garçons de 13 ans $\frac{1}{2}$ et 14 ans $\frac{1}{2}$; une fille de 4 ans $\frac{1}{2}$.

Tous trois avaient des antécédents familiaux asthmatiques.

Les 2 garçons souffraient d'un asthme sévère avec crises fréquentes, ayant nécessité plusieurs cures climatiques et l'usage fréquent des corticoïdes depuis 4 à 5 ans.

Dans l'observation n° 2, quoique ayant commencé avant l'âge de 1 an, l'asthme paraissait relativement bénin; les crises s'étaient même beaucoup espacées durant l'année précédente.

Dans les quatre épisodes, aucun facteur déclenchant, bien net, n'est retrouvé.

Une surinfection pouvait être évoquée dans l'observation n° 1 : épisode fébrile à 39° quelques jours avant, avec crachats hémoptoïques faisait craindre un foyer pneumonique.

En fait, il n'existait aucun foyer pulmonaire ni clinique, ni radiologique; la température à l'arrivée en réanimation était normale et l'est restée; la leucocytose était normale.

Par contre, cet enfant recevait depuis 10 jours des antihistaminiques dont l'action desséchante connue sur les sécrétions peut avoir favorisé l'insuffisance respiratoire. On notait à l'arrivée une expectoration très rare et très épaisse.

Dans l'observation n° 3 on avait observé à l'hôpital d'origine une expectoration d'apparence purulente et la numération formule sanguine montrait à l'entrée 20 000 globules blancs avec 90 % de polynucléaires neutrophiles, mais sans foyer pulmonaire, ni clinique, ni radiologique; sans fièvre tout au long de l'évolution et les prélèvements bactériologiques sont restés négatifs. On ne peut donc conclure de façon certaine à l'infection.

Dans l'observation n° 2, lors du premier épisode l'enfant avait reçu chez elle, avant d'entrer à l'hôpital, une dose de Théophylline un peu excessive sans que l'on puisse parler de véritable intoxication.

Sur le plan clinique :

Il existait les quatre fois une insuffisance respiratoire sévère.

Il s'y associait chaque fois des troubles de conscience, allant de la somnolence modérée (observation n° 1) à une obnubilation voisinant le coma (observations 2 et 3). Les troubles neurologiques liés à l'hypercapnie avaient, à juste titre, été un des motifs essentiels du transfert dans l'Unité de Réanimation.

Chaque fois, il existait une tachycardie.

Les chiffres tensionnels étaient variables : normaux dans l'observation n° 1 où l'hypercapnie était modérée; hypertension à 16 dans l'observation n° 3 correspondant à une hypercapnie marquée.

L'hypotension dans les deux épisodes de l'observation n° 2 peut être expliquée, en partie, par la saignée faite avant l'entrée, mais représente surtout un signe d'alarme chez une malade très hypoxique.

.....

Dans aucune des trois observations il n'a été observé de retentissement cardiaque droit, l'électrocardiogramme était normal.

Les désordres humoraux concernant les gaz du sang étaient présents dans les 4 épisodes.

Dans l'observation n° 1 il n'existait à l'entrée qu'une discrète acidose métabolique, témoin du travail respiratoire exagéré avec une PCO₂ normale et une conscience à ce moment normale. Mais, 12 heures après, la somnolence traduisait une hypercapnie à 70 avec acidose mixte décompensée.

Dans l'observation n° 3 il y avait à l'entrée une acidose gazeuse grave avec hypercapnie marquée.

Dans l'observation n° 2 à chaque épisode, l'hypercapnie était modérée à l'entrée, mais le prélèvement a été fait après mise en route de la respiration assistée et la PCO₂ était sans doute un peu plus élevée avant, d'autant qu'il existait chaque fois des troubles de la vigilance.

Dans cette deuxième observation, la radio thoracique d'entrée montrait lors du premier épisode une image opaque, dense en pinceau parahilaire gauche, oblique en haut et en dehors. Cette image qui disparut en quelques jours pouvait correspondre à une atélectasie segmentaire.

Lors du deuxième épisode, trois mois après, on remarquait dans le même territoire une image d'infiltrat en forme d'éventail évoquant, là encore, un trouble de ventilation. Un tel trouble de ventilation peut expliquer, en partie, l'intensité de l'hypoxie qu'aggravait aussi l'épuisement de l'enfant dont les troubles respiratoires avaient commencé une semaine auparavant.

Les deux autres enfants étaient sans doute, eux aussi, notablement hypoxiques au départ, bien qu'on ne possède pas de chiffres l'objectivant à l'entrée.

Dans l'observation n° 3, lors de l'intubation qui accentue transitoirement l'hypoxie, la cyanose est devenue extrêmement intense, laissant soupçonner une hypoxie antérieure nette.

L'évolution ultérieure confirmera d'ailleurs dans les deux cas cette hypoxie.

Sur le plan évolutif et thérapeutique :

Un épisode (observation n° 1) n'a pas nécessité la ventilation artificielle. L'hypercapnie n'y a été que transitoire et relativement peu élevée. Cependant, ce malade, quoique cliniquement très amélioré, peu dyspnéique et non cyanosé, restait encore hypoxique. L'oxygénothérapie par sonde nasale a dû être poursuivie quelques jours après sa sortie de l'Unité.

Les 3 autres épisodes ont nécessité l'assistance respiratoire.

Lors des deux épisodes de l'observation n° 2 la ventilation artificielle a été très facile, de faibles doses de Diazépan suffisant à vaincre le spasme et à adapter l'enfant à la machine, à l'inverse de ce que l'on voit habituellement chez l'adulte.

.....

Cette évolution simple et l'amélioration rapide après intubation et quelques heures de ventilation, a d'abord beaucoup surpris au point même de faire douter du diagnostic d'état de mal asthmatique, et entreprendre des investigations complémentaires à la recherche d'une autre étiologie (anomalie des arcs aortiques par exemple qui aurait expliqué la rapide récupération après l'intubation).

L'évolution de la PO₂ dans ce cas avait également paru curieuse pour un état de mal asthmatique : les débranchements commencés à l'air avaient fait chuter à nouveau la PaO₂ aux environs de 50, et l'on pouvait se demander s'il ne s'agissait pas d'un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire. En fait, la PO₂ remontait facilement avec une augmentation modérée des concentrations d'oxygène inspiré dont le sevrage avait été un peu trop rapide.

Cette tendance à conserver une hypoxie nette pendant plusieurs jours au décours de l'état de mal a finalement été retrouvée dans les 3 observations.

Dans l'observation n° 3 la thérapeutique a été un peu plus difficile; l'encombrement massif a d'abord dû être levé par les aspirations répétées avec instillations abondantes de fluidifiants. Le Diazépan, associé à l'instillation endotrachéale d'isoprotérénol n'a eu qu'un résultat partiel et transitoire sur le spasme bronchique. C'est là que le Salbutamol, nouveau broncho dilateur, betta 2, stimulant électif, nous paraît avoir eu un effet remarquable, levant le spasme et rendant alors la ventilation des plus simples.

Si l'on met à part le très bref arrêt cardiaque consécutif à l'extubation accidentelle et facilement récupéré de l'observation n° 3, il n'y a eu aucune complication au cours de l'évolution de ces 4 épisodes d'état de mal asthmatique.

L'asthme de ces enfants n'a pas paru aggravé dans les mois qui ont suivi leur séjour dans l'Unité de Réanimation, si l'on considère la fréquence et la sévérité des crises. L'état de mal serait plutôt le témoin de la gravité de l'asthme, du moins pour les cas 1 et 3.

Des épreuves fonctionnelles respiratoires ont été pratiquées dans les cas 1 et 3, respectivement 3 jours et 8 jours après leur sortie de l'Unité de Réanimation. Elles montraient dans les deux cas un trouble obstructif sévère de l'ordre de 40 à 50 % avec distension pulmonaire.

Dans l'observation n° 3 on possède des épreuves fonctionnelles datant de 5 ans avant où il n'existait qu'un trouble obstructif discret. Il semble probable que c'est l'évolution sévère de cet asthme qui est responsable à la fois de l'aggravation de l'état fonctionnel respiratoire et de la survenue de l'état de mal. Mais on peut aussi remarquer que cette épreuve a été faite sans doute beaucoup trop près de l'état de mal pour avoir une signification.

Dans l'observation n° 2 les gaz du sang ont été contrôlés à distance du deuxième épisode d'état de mal (1 mois après) ils étaient normaux.

Pour les 4 épisodes d'état de mal :

La durée du séjour dans l'Unité de Réanimation a varié de 2 à 5 jours (moyenne : 3 jours $\frac{1}{2}$).

Pour les 3 épisodes où la ventilation artificielle a été nécessaire :

- Le temps de ventilation continue (jusqu'au premier débranchement) a varié de 3 heures à 2 jours (moyenne 24 heures).
 - Le sevrage complet de la machine a demandé de 2 à 3 jours.
 - L'intubation a été laissée en place de 3 à 4 jours (moyenne 3 jours $\frac{1}{2}$).
- Cette intubation a toujours été parfaitement supportée et l'extubation sans problème.

ANATOMO - PATHOLOGIE

N'ayant pas eu à déplorer de cas mortels, nous nous référons pour ce chapitre aux études rapportées dans la littérature.

Les lésions sont assez stéréotypées dans les états de mal non compliqués, dominés par l'obstruction des voies aériennes.

Le rétrécissement de la lumière bronchique est dû à 3 facteurs principaux : l'oedème de la muqueuse bronchique, l'hypersécrétion, la contraction des muscles lisses.

MACROSCOPIQUEMENT :

Cette obstruction est souvent évidente dès l'ouverture du thorax devant des poumons distendus, ne s'affaissant pas spontanément ni après expression manuelle. On peut voir parfois des bulles d'emphysème à la surface.

A l'ouverture, les bronches et les bronchioles apparaissent obstruées par des bouchons muqueux très adhérents et souvent étendus.

Il peut y avoir des zones atelectasiées, et en cas d'infection les sécrétions sont purulentes avec un ou plusieurs foyers de pneumonie.

MICROSCOPIQUEMENT :

L'obstruction affecte la plupart des bronchioles d'un diamètre inférieur à 1 mm là où cesse le cartilage et où disparaissent les glandes à mucus.

Les bouchons muqueux sont formés d'un mucus épais, tourbillonnant, contenant des cellules éosinophiles, des leucocytes, des cellules épithéliales desquamées et parfois des cristaux de Charcot-Leyden.

De cette hypersécrétion muqueuse témoigne l'hypertrophie des glandes à mucus et l'augmentation de leur nombre. Les canaux excréteurs sont souvent dilatés, déversant leur mucus dense et abondant dans la lumière bronchique.

L'épithélium présente une hyperplasie caliciforme et par place un aspect pluristratifié avec ébauche de métaplasie malpighienne. Sa desquamation en lambeaux dans la lumière bronchique est fréquente.

La muqueuse bronchique est épaissie par l'oedème facteur important dans l'obstruction. Il s'accompagne d'une infiltration de la muqueuse et de la sous muqueuse par des cellules éosinophiles, des cellules mononuclées lymphocytaires et plasmocytaires. L'oedème de la paroi bronchique dissocie les faisceaux musculaires et les lobules glandulaires. Il est associé à une importante vasodilatation capillaire.

Pour certains (Dunnill - 1960) cette vasodilatation avec augmentation de la perméabilité des capillaires des bronches et des bronchioles serait le mécanisme initial principal de l'attaque d'asthme. Le liquide d'oedème diffusant ensuite vers la lumière bronchique entraînerait la desquamation de l'épithélium et l'hyperproduction de mucus et inonderait les voies aériennes.

Un épaississement de la membrane basale est très souvent signalé avec hyalinisation mais ne serait pas spécifique.

Enfin il existe une hyperplasie de la musculature lisse des bronches qui donne un aspect irrégulier et crénelé à la muqueuse.

.....

Récemment dans un travail sur " l'étude morphométrique des modifications anatomiques de l'état de mal asthmatique " J. Bignon et Coll. ont montré l'existence d'une " bronchiolo-contraction " intense et diffuse dans deux de leurs cas : 74 à 80 % des bronchioles avaient un diamètre inférieur à 350 microns contre un pourcentage de 8 à 18 % dans les poumons témoins normaux. La disparition de ces sténoses après insufflation du poumon sous très forte pression montre qu'elles sont dues à une contracture réversible de la musculature lisse.

Chez certains malades ce bronchospasme pourrait être le facteur prédominant tandis que chez d'autres ce serait l'hypersécrétion, correspondant aux deux aspects cliniques autrefois décrits d'asthme sec et d'asthme sécrétant. En fait, l'association et l'intrication des deux est la règle; une certaine prédominance de l'un ou l'autre imprimant seulement quelques variations cliniques et thérapeutiques.

Dans l'asthme non compliqué même ancien il n'existe enfin aucune destruction parenchymateuse, les parois alvéolaires sont intactes. De même on ne trouve en règle aucune lésion évoquant un coeur pulmonaire.

Dans l'asthme compliqué d'atélectasie on a décrit récemment des modifications alvéolaires (H.I LECKS - H.E EVANS et Coll. - J.A. CLEMENTS) : formation d'une membrane ressemblant à la membrane hyaline, déficience en surfactant. Ce pourrait être le résultat d'une mauvaise perfusion alvéolaire, des modifications physico-chimiques du sang (hypoxie - acidose). Cette déficience associée aux facteurs mécaniques obstructifs expliquerait l'apparition d'atélectasies segmentaires majorant elles-mêmes hypoxie et acidose...

Mais ceci est déjà de la physiopathologie.

.. PHYSIOPATHOLOGIE

Le trouble essentiel de l'état de mal asthmatique est l'obstruction bronchique avec augmentation de la résistance à la circulation de l'air.

Cette obstruction est due à trois facteurs principaux :

- le bronchospasme,
- l'oedème de la muqueuse,
- l'accumulation des sécrétions et débris cellulaires.

Les deux derniers sont les plus importants.

Plus accessoirement s'y ajoutent: l'épaississement de la paroi bronchique par les infiltrats inflammatoires, l'hyperplasie glandulaire; la distension alvéolaire qui comprime les bronchioles.

Les deux temps respiratoires sont touchés, mais la résistance au flux aérien est surtout importante à l'expiration où les conduits aériens subissent déjà une réduction physiologique de leur calibre. Cette obstruction bronchique retentit sur la mécanique ventilatoire : il existe un " trapping " de l'air avec hyperinflation pulmonaire " véritable emphyseme aigu " qui se traduit par l'augmentation de la capacité totale, surtout l'augmentation du volume résiduel et de l'espace mort fonctionnel. L'espace mort anatomique représente normalement moins de 30 % du volume courant. Chez le nourrisson l'espace mort fonctionnel peut atteindre 40 %, il peut dépasser 70 % en cas de détresse respiratoire.

Autre conséquence de l'hyperinflation pulmonaire la diminution de la compliance pulmonaire dynamique. Une augmentation de la résistance du poumon à l'expansion s'ajoute ainsi à l'augmentation des résistances au flux aérien.

Il en résulte une augmentation considérable du travail pulmonaire pour un bénéfice nul. La production importante de CO₂ par les muscles respiratoires en arrive à anihiler l'abaissement de la pression partielle de CO₂ obtenue par l'hyperventilation. La consommation d'oxygène par les muscles respiratoires est également augmentée dans d'étonnantes proportions : d'après Beam cette consommation qui représente normalement moins de 5 % de la consommation totale de l'organisme pourrait s'élever à 30 ou 40 % dans l'état de mal asthmatique.

En dépit du travail exagéré l'efficacité de la mécanique ventilatoire est diminuée, avec diminution de la ventilation alvéolaire. Les troubles de ventilation aggravent encore la défaillance respiratoire que va traduire la diminution de la PaO₂, l'augmentation de la PaCO₂ avec acidose à la fois respiratoire et métabolique.

L'HYPOXIE :

Elle est constante, première à apparaître des désordres humoraux.

Son mécanisme initial est un trouble de la relation ventilation perfusion. En effet, le degré variable de l'obstruction bronchiolaire crée à travers les poumons une ventilation inhomogène. Il en résulte des shunts ventilo-circulatoires, certains territoires pulmonaires n'étant plus ou mal ventilés mais continuant d'être perfusés. Une partie du sang veineux mêlé arrive ainsi au coeur gauche sans être resaturé.

L'atélectasie offre un aspect caricatural de ce mécanisme que le schéma emprunté à LECKS permet d'illustrer (cf. schéma en fin de chapitre).

Figure A : A l'état normal ventilation et perfusion égales.

Figure B : En cas d'atélectasie, si les vaisseaux des territoires atelectasiés sont fermés la relation ventilation/perfusion reste inchangée et il n'y a pas d'hypoxie notable.

.....

Figure C : Si par contre le flux sanguin est maintenu à travers le territoire non ventilé, il existe un shunt droit gauche du sang avec mélange artério-veineux et abaissement de la PO₂ finale.

Ledbetter et Coll. ont montré que lors de l'asthme aigu 7 à 13 % du flux sanguin pulmonaire était ainsi dirigé vers les régions mal ventilées du poumon,

Downes chez 10 malades présentant une atelectasie a mesuré le shunt : il représentait en moyenne 18 % du débit cardiaque.

Dans l'étude de Downes et Coll. (42 épisodes d'état de mal chez 32 enfants) la PaO₂ initiale chez 31 malades respirant à l'air était en moyenne de 58 mmHg. Dans cinq cas il y avait une hypoxie majeure < 40 mmHg. Après guérison clinique de l'état de mal, chez 17 malades la PaO₂ bien qu'ayant remonté restait encore inférieure à la normale (moyenne : 79 mmHg).

L'hypoxie et l'acidose qui l'accompagnent pourraient d'autre part elles-mêmes induire des modifications du capillaire pulmonaire, déplétant les alvéoles en surfactant, donc aggravant les atelectasies, et entraînant des altérations rappelant la membrane hyaline dont il y a eu des constatations anatomiques dans l'état de mal asthmatique (Evans). Ceci pourrait expliquer l'importance et surtout la persistance de certaines hypoxémies.

L'EVOLUTION DE LA PCO₂ EST ASSEZ DIFFERENTE :

Au début l'élévation de la PCO₂ dans les secteurs mal ventilés est compensée voire surcompensée par l'hyperventilation des secteurs sains. Si bien qu'au début la PCO₂ globale est normale, voire quelquefois basse.

Mais à mesure que l'obstruction bronchiolaire progresse, la ventilation devient insuffisante et l'hypercapnie apparaît. Au stade " de la réanimation ", l'état de mal est toujours hypercapnique. Après levée de l'encombrement et du bronchospasme, la PCO₂ diminue et redevient assez rapidement normale.

Hypoxie et hypercapnie entraînent une acidose.

L'ACIDOSE :

Elle est pratiquement constante dans l'état de mal :

- gazeuse pure, elle est la conséquence de l'hypercapnie par transformation du gaz carbonique en acide carbonique;
- souvent mixte, par association d'une acidose métabolique.

Celle-ci est la conséquence de plusieurs facteurs :

- l'hypoxie qui augmente la glycolyse anaérobie avec accumulation d'acide lactique;
- l'augmentation du travail respiratoire avec accumulation des déchets métaboliques;
- la déshydratation;
- l'insuffisance d'apport calorique avec augmentation du taux des acides cétoniques.

Ces deux derniers facteurs sont surtout importants chez le jeune enfant.

.....

Cette acidose a été accusée par les auteurs anglosaxons d'être la principale cause de la résistance à l'épinéphrine de l'état de mal asthmatique. C'est extrêmement discutable. Certains états de mal résistant à l'épinéphrine ont un pH normal, des malades ont répondu à l'épinéphrine en ayant un pH bas. Si les états de mal qui s'améliorent redeviennent sensibles, tandis que dans le même temps le pH redevient normal, il peut y avoir là 2 signes concomittants d'une évolution favorable, sans preuve d'une relation entre les deux.

Hypoxie, hypercapnie, acidose jouent sur les différents systèmes de l'organisme un rôle directement nocif aggravant dans certains cas les perturbations mêmes qui leur ont donné naissance.

Sur le système nerveux central :

L'hypercapnie provoque une vasodilatation cérébrale, une hypertension intracrânienne.

L'hypoxie déprime l'excitabilité du cortex.

Hypercapnie, hypoxie, acidose entravent le fonctionnement correct de la cellule cérébrale. Elles réalisent le tableau de l'encéphalopathie respiratoire : mouvements désordonnés, désorientation, délire, troubles de la vigilance, diminution du réflexe tussigène aggravant encore l'encombrement.

Sur le plan cardio-vasculaire :

Hypercapnie et hypoxie augmentent le débit et le rythme cardiaque, élèvent dans un premier temps la pression artérielle puis quand elles persistent et s'aggravent entraînent une vasodilatation artériolaire facteur d'hypotension voire de collapsus.

L'hypercapnie, l'acidose, l'hypoxie sévères ou quelquefois la réduction brusque du taux de PCO₂ peuvent provoquer des troubles du rythme cardiaque voire l'arrêt cardiaque.

L'acidose et l'hypoxie provoquent une vasoconstriction pulmonaire (Enson) surmenant le coeur droit et pouvant mener à sa défaillance. Cette vasoconstriction pulmonaire est cause d'hypoperfusion alvéolaire et a été incriminée dans une diminution du surfactant.

Les effets métaboliques :

de l'augmentation de la PCO₂ et de l'acidose restent encore peu clairs. Elles interféreraient avec les activités enzymatiques cellulaires qui nécessitent un Ph optima. Elles inhiberaient les processus de décarboxylation par l'action de masse du gaz carbonique.

L'hypoxie augmente la production d'acide lactique et le taux sanguin de lactate pyruvate.

D'autre part, l'acidose diminue la saturation oxygénée de l'hémoglobine aggravant l'hypoxie tissulaire (effet Bohr).

Une hypoxie sévère peut causer des dommages au niveau du foie, des reins.

L'acidose enfin pourrait entraîner une hyperkaliémie en favorisant la sortie du potassium cellulaire.

.....

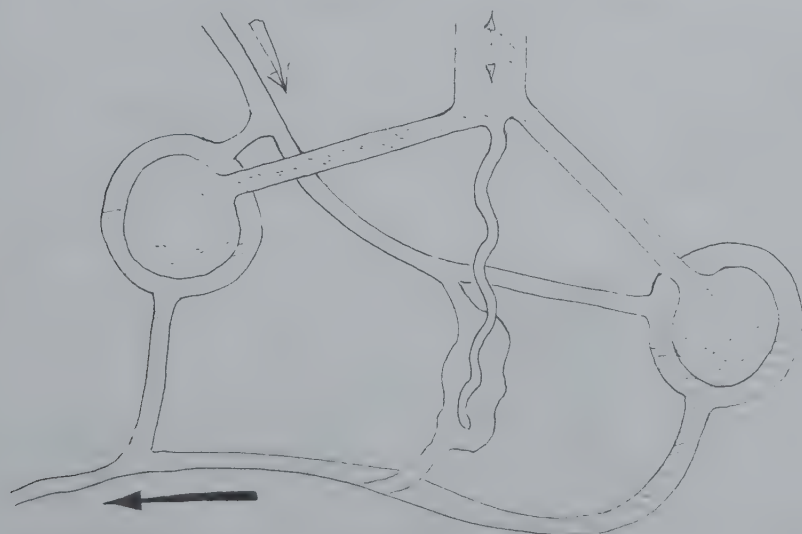
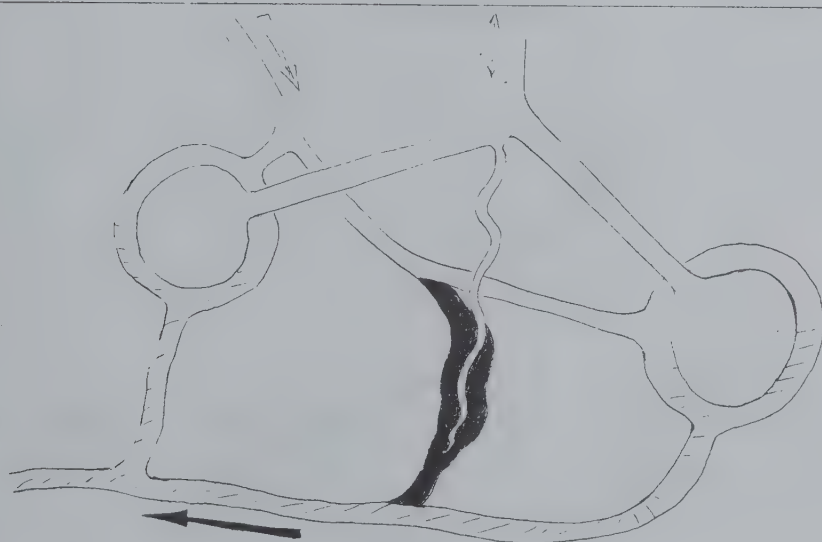
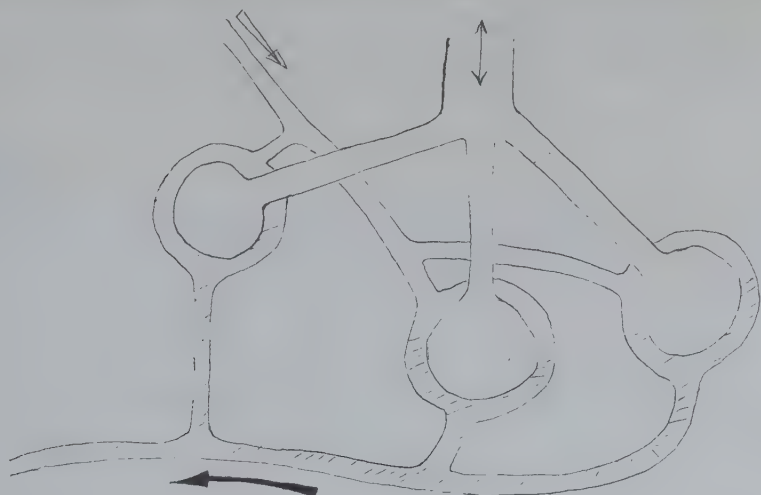
La physiopathologie de l'état de mal asthmatique est finalement assez complexe. W. Richards et Coll. en donnent un schéma qui la résume bien. Nous le reproduisons à la fin de ce chapitre.

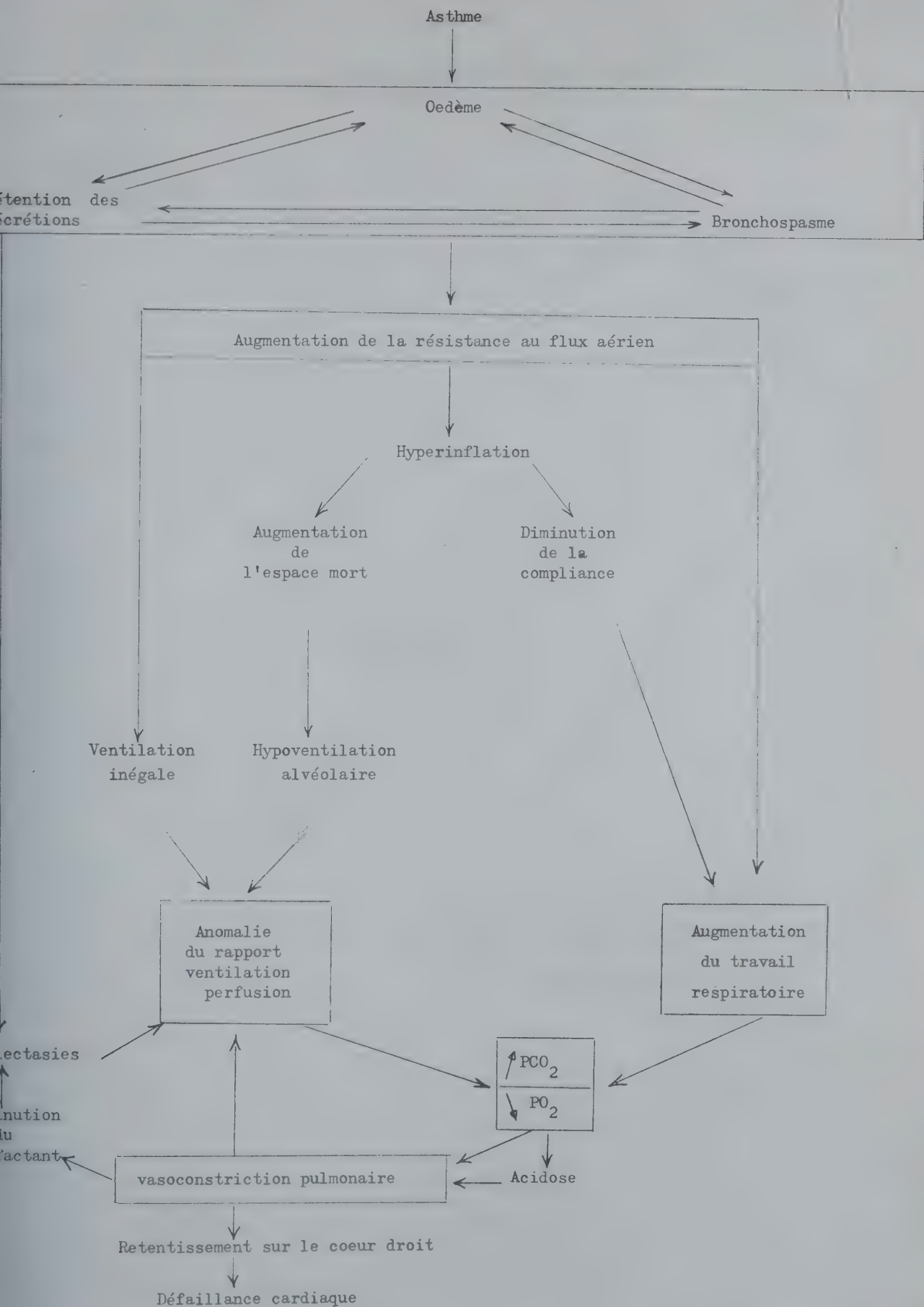
L'importance du rôle de l'hypoxie apparaît de plus en plus grande comme dans toutes les détresses respiratoires. Si l'on reprend la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (cf. schéma en fin de chapitre), le " genou " de cette courbe est considéré comme le seuil de l'hypoxémie : correspondant à une PaO_2 à 60 mmHg et une saturation de 90 % (Campbell). La cyanose n'est pas un signe précoce d'hypoxémie, elle n'est appréciable cliniquement que lorsque la PaO_2 approche de 50 mmHg (saturation de 70 à 75 %). Or, ce taux de 50 mmHg n'est que de 10 ou 20 mmHg supérieur à celui pour lequel commencent à apparaître des lésions tissulaires dues à l'anoxie (à 30 ou 40 mmHg). Une PaO_2 inférieure à 20 mmHg est incompatible avec la vie; si bien qu'au dessous du taux critique de 50 mmHg il suffit de très faibles chutes de PaO_2 pour frôler la catastrophe.

L'obtention d'une PaO_2 correcte, largement au dessus des zones dangereuses sera donc, nous le verrons, un des soucis majeurs du traitement.

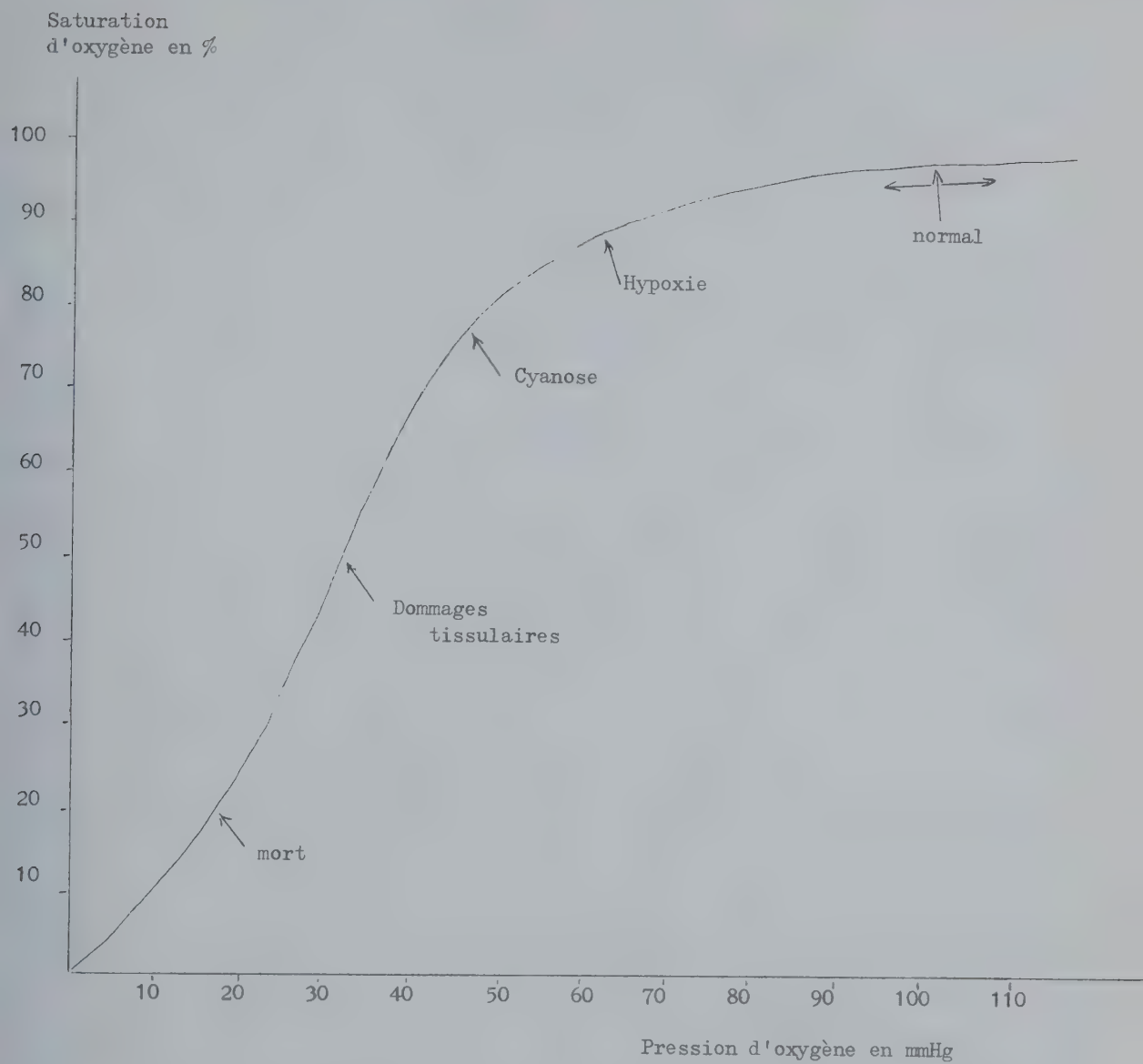
REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA RELATION VENTILATION - PERFUSION

(d'après LECKS)





COURBE DE DISSOCIATION DE L'OXYGÈNE



ETUDE CLINIQUE

& BIOLOGIQUE

FREQUENCE :

La fréquence exacte de l'état de mal asthmatique est assez difficile à préciser. Souvent sont adressés au centre de réanimation des états de mal qui ne sont que des attaques d'asthme sévères. Par exemple, le Centre Respiratoire de Bordeaux (Castaing) s'est vu adresser en 10 ans (de 1958 à 1968) 181 malades pour état de mal asthmatique. Parmi eux 57 malades seulement répondaient à la définition. Il y avait 52 adultes et seulement 5 enfants. C'est dire que si l'état de mal asthmatique qui arrive en réanimation est déjà rare chez l'adulte, il l'est encore plus chez l'enfant.

Richards et Coll. au " Children's Hospital " de Los Angeles rapportent une série de 142 états de mal entre 1962 et 1967. Mais seulement dix enfants n'ont pas réagi au traitement médical et peuvent être considérés de façon certaine comme entrant dans le cadre de cette étude.

Wood et Coll. à Philadelphie observent 30 épisodes d'état de mal ayant tous les critères exigés, entre 1961 et 1968.

Dans l'Unité de Réanimation des Enfants-Malades, nous n'avons observé que ces 4 épisodes en 3 ans $\frac{1}{2}$. Comparativement à la fréquence de l'asthme, c'est certainement très peu. Mais on ne possède malheureusement aucune statistique du nombre d'états de mal relativement au nombre général d'admissions pour asthme.

AGE - SEXE :

Contrairement aux cas adultes on ne relève pas de prédominance féminine. Sur 93 cas relevés dans la littérature il y a 43 filles et 50 garçons soit une distribution à peu près égale avec une légère prédominance masculine.

Sur 53 cas où l'âge est précisé, 30 enfants ont entre 9 et 5 ans (moyenne générale : 6 ans). Richards dans sa série donne une moyenne d'âge de 4,4 ans et Downes 5,5 ans. Tous les auteurs notent la fréquence et la gravité particulière au dessous de 4 ans. Mais dans d'assez nombreuses séries on remarque un deuxième pic de fréquence entre 12 et 16 ans.

Sur 53 cas analysés : 14 avaient entre 12 et 16 ans; il n'y avait que 9 enfants entre 5 et 12 ans.

Nos malades correspondent à ces constatations.

Il faut noter la survenue possible chez le nourrisson. Le diagnostic en est difficile avec une bronchoalvéolite, parfois fait seulement post-mortem (Richards)

CIRCONSTANCES DE SURVENUE - CLAUSES DECLANCHANTES -

L'état de mal survient souvent chez un asthmatique grave. Mais c'est loin d'être constant. En fait, n'importe quel asthmatique peut faire un état de mal. On voit même des états de mal inauguraux.

Parmi les causes déclenchantes la plus fréquente est de loin l'infection : Richards trouve un foyer pneumonique dans 31 % des cas (1967). Il avait rapporté quelques années auparavant 24 décès dus à l'asthme chez l'enfant. Il y avait parmi eux 12 pneumonies associées.

L'infection est donc à rechercher systématiquement et à traiter énergiquement car il s'agit d'un facteur très aggravant qui porte une lourde responsabilité dans la mortalité par asthme.

.....

Le diagnostic n'en est pas toujours évident cliniquement : la fièvre, l'hyperleucocytose à polynucléaires sont de constatation courante dans l'état de mal asthmatique, qu'il soit surinfecté ou non. Le caractère purulent de l'expectoration est un argument important. L'examen thoracique est souvent muet. C'est la radio qui le plus souvent permet d'affirmer, voire de découvrir la pneumonie.

Un deuxième facteur déclenchant est très fréquent: les erreurs thérapeutiques. Elles sont retrouvées dans un nombre non négligeable de cas. Il faut toujours les rechercher. Il faudrait surtout les prévenir par une information des familles et des prescriptions très précises. Ce sont :

- Arrêt brusque d'une corticothérapie au long cours;
- administration intempestive de sédatifs;
- abus de sympathicomimétiques;
- les doses excessives de Théophylline;

et dans la symptomatologie il faut alors faire la part des signes d'intoxication : vomissements, hyperthermie, agitation, convulsions, coma, tachycardie et troubles du rythme, collapsus, hyperventilation puis dépression respiratoire.

Cette intoxication a été responsable d'un certain nombre de décès.

Mais assez souvent aucune cause déclenchante n'est retrouvée.

INTERROGATOIRE DE L'ENTOURAGE :

Il s'avère ainsi très important.

On doit s'enquérir systématiquement des différentes drogues utilisées avant l'entrée à l'Hôpital et des doses administrées.

Ces renseignements permettent de fixer les doses de théophylline encore utilisables, de suspecter une intoxication ou une éventuelle insuffisance surrénale si une corticothérapie au long cours vient d'être interrompue.

Il est essentiel de s'enquérir des pertes : la déshydratation d'autant plus fréquente que l'enfant est plus jeune aggrave l'état de mal asséchant les sécrétions bronchiques qui risquent de former des bouchons.

L'interrogatoire donne déjà une idée de l'état d'hydratation sur la notion de vomissements, de fièvre élevée, de sueurs importantes, en précisant les apports liquidiens, les changements de poids, la diurèse.

La sévérité de l'attaque et la durée de la dyspnée avant l'hospitalisation constituent des éléments importants mais non absolus pour prévoir l'évolution d'un état de mal asthmatique. L'hypercapnie peut n'apparaître qu'après plusieurs jours d'état de mal chez certains malades, et chez d'autres au bout de quelques heures.

Enfin, le pronostic se base aussi sur l'évolution d'éventuels épisodes d'état de mal antérieurs.

L'EXAMEN INITIAL :

Il permet d'évaluer le degré d'insuffisance respiratoire et sert de base comparative pour suivre l'évolution. Le tableau clinique de l'état de mal asthmatique est bien connu, il faut surtout insister sur les signes de gravité.

Le syndrome respiratoire :

Il existe en règle une polypnée importante. La bradypnée avec anarchie respiratoire est mauvais signe. La dyspnée garde le caractère expiratoire classique. Le tirage est marqué avec mise en jeu des muscles respirateurs accessoires. La présence d'une cyanose témoigne déjà d'une insuffisance respiratoire sévère avec hypoxie marquée.

Le caractère bruyant de la respiration, le " wheezing ", les râles sibillants et ronflants habituels dans les crises d'asthme intense peuvent être présents au début mais diminuent lorsque l'état de mal progresse.

Dans l'état de mal sévère on note constamment au contraire une diminution marquée du murmure vésiculaire, l'absence quasi complète des râles bronchiques, parfois même on n'entend rien. Le thorax est bloqué, distendu, avec des mouvements de faible amplitude. Tous signes qui témoignent de l'importance du bronchospasme et de l'obstruction. Ils sont de fâcheux pronostic de même que l'absence de toux et d'expectoration.

C'est O'Brien qui le premier a insisté sur la gravité de ces symptômes d'autant que dans l'évolution d'un état de mal ils avaient pu paraître traduire une amélioration pour des observateurs non avertis : séquence, plusieurs fois répétée, de malades arrivant avec une dyspnée bruyante, une auscultation riche dont la diminution semble être un mieux, rapidement démenti par le décès brutal "inattendu" du patient.

La triade d'O'Brien :

- Diminution du wheezing,
- diminution du murmure vésiculaire,
- augmentation de la dyspnée,

doit être présente à l'esprit comme signant l'extrême gravité d'un état de mal.

L'obstruction y est alors telle qu'en l'absence d'un traitement adéquat, l'occlusion d'un gros tronc peut à tout moment entraîner l'asphyxie et un décès, en fait, bien prévisible.

Le syndrome neurologique :

Il est en relation étroite avec les désordres de l'hématose, et reflète l'insuffisance respiratoire : c'est l'encéphalopathie respiratoire. La conscience est rarement normale, en règle plus ou moins perturbée. Quelquefois de façon évidente : coma profond, sans signe de localisation. Ailleurs phases de somnolence entrecoupées d'agitation subite, désorientation, confusion, délire. On peut observer un flapping tremor.

Il est difficile d'attribuer de façon spécifique tel ou tel symptôme à l'hypercapnie ou à l'hypoxie. Leur traduction clinique est assez semblable. La somnolence est cependant avec les sueurs un témoin fidèle de l'hypercapnie et doit être considérée comme un important signe d'alarme.

Sur le plan cardio-vasculaire :

La tachycardie est constante, particulièrement remarquable en l'absence de fièvre élevée. Il existe souvent une hypertension modérée en rapport avec l'hypercapnie. L'hypotension est un signe grave.

Dans quelques cas le collapsus peut survenir sans poussée hypertensive préalable.

.....

Contrairement au cas de l'adulte, on ne trouve pas au cours de l'état de mal asthmatique de l'enfant de signes d'insuffisance ventriculaire droite, ni cliniques, ni électriques.

Enfin l'examen doit, nous l'avons déjà évoqué, apprécier l'hydratation, rechercher les signes d'infection.

Cet examen clinique sera régulièrement répété; les courbes horaires de pouls, tension artérielle, température, rythme respiratoire systématiquement établies pour suivre l'évolution et décider du traitement. Cet examen est systématiquement complété par un bilan paraclinique complet.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

En premier lieu, c'est l'étude des gaz du sang qui précise les troubles de l'hématose. Ils permettent non seulement d'apprécier l'équilibre acido-basique mais la ventilation : une PCO₂ basse témoigne d'une hyperventilation alvéolaire, une PCO₂ haute d'une hypoventilation.

Cette mesure des gaz du sang y compris la PO₂ doit être exigée pour tout entrant en état de mal asthmatique. Ils sont indispensables au diagnostic et à la surveillance de l'évolution.

Les modifications des gaz du sang au cours de l'état de mal asthmatique ont bien été étudiées par Downes dans 45 épisodes d'état de mal. Leurs résultats concordent avec les autres rapports et avec nos observations.

LA PCO₂ et le BD (Base-déficit) :

Si l'on considère les chiffres de PCO₂ à la phase la plus grave de l'évolution les malades de Downes se répartissent en trois groupes :

- ceux avec hypercapnie sévère : > 65 mmHg
- ceux avec hypercapnie modérée : $40 < PCO_2 < 65$
- ceux sans hypercapnie : $PCO_2 < 40$

Aucun de ceux ayant une PCO₂ < 65 n'a manifesté d'insuffisance respiratoire grave. Presque tous ceux qui avaient une PCO₂ > 65 ont du être ventilés sauf deux malades chez qui la PCO₂ est redescendue aux environs de 50 après quelques heures de traitement médical. Pour ces malades, il a fallu au moins 5 jours pour que la PCO₂ revienne à la normale. A distance de l'état de mal asthmatique aucun de ces malades n'avait une PCO₂ > 45 . L'hypercapnie dans ces cas s'accompagnait d'une acidose mixte décompensée, avec un pH parfois très bas : dans ce groupe il était toujours inférieur à 7,28 - la moitié des malades avaient un pH entre 7 et 7,15, quatre fois il était inférieur à 7 (de 6,89 à 6,98) correspondant à une PCO₂ très élevée (106 à 168) avec un BD entre - 6,5 et 10,5.

Ceux qui avaient une hypercapnie modérée n'ont pas eu besoin d'être ventilés. Leur PCO₂ est redevenue normale en 2 jours. Il existait chez eux, soit une acidose respiratoire décompensée, soit une acidose mixte compensée ou plus souvent décompensée.

Enfin le groupe sans hypercapnie, l'épisode d'état de mal asthmatique a pour ainsi dire tourné court. Ces cas ne correspondent pas à la définition que nous avons donnée. Ces malades avaient en général une acidose métabolique légèrement décompensée avec pH $< 7,34$ mais un base-déficit notable (valeurs extrêmes du pH : 7,28 et 7,42 du BD : - 4,5 et - 11,5).

.....

Dans l'ensemble le BD était supérieur à - 4 dans 82 % des cas de Downes - 47 -
le pH inférieur à 7,30 dans 70 % des cas.

A côté des chiffres de PCO₂ à la phase de gravité maximale de l'état de mal, l'élément évolutif est très important à considérer :

- Dans le 3ème groupe les signes cliniques et biologiques étaient à leur maximum dès l'entrée, ils se sont ensuite vite améliorés et ce groupe correspond sans doute à des attaques d'asthme sévères plutôt qu'à de véritables états de mal.
- Dans le 2ème groupe, plus de la moitié des malades se sont aggravés sous traitement après l'entrée avec augmentation de leur PCO₂ atteignant 60-63 mmHg. Puis l'amélioration est survenue avec réduction du taux de PCO₂.
- Dans le 1er groupe, si 12 malades sur 20 avaient d'emblée une PCO₂ et un état clinique qui exigeaient l'assistance ventilatoire, les 8 autres avaient à l'entrée une hypercapnie modérée et un malade même une PCO₂ normale.

Si une augmentation de la PCO₂ en cours d'évolution d'un état de mal asthmatique n'implique donc pas toujours une évolution vers l'insuffisance respiratoire grave; une PCO₂ normale ou peu élevée à l'entrée n'exclut pas la nécessité d'une mise sous respirateur quelques heures après.

C'est dire la nécessité d'une surveillance étroite avec répétition des mesures des gaz du sang.

L'Hypoxie :

L'hypoxie est toujours présente, quelquefois sévère dès l'entrée, souvent durable. Elle varie à l'inverse de la PCO₂. On doit se méfier de sa traduction clinique tardive. La laisser évoluer insidieusement est s'exposer à sa majoration brutale, inopinée et parfois catastrophique.

C'est donc un paramètre essentiel, trop souvent oublié dont il ne faut pas se priver.

On peut résumer ces modifications des gaz du sang et leur évolution au cours de l'état de mal asthmatique.

A la phase initiale il existe une hyperventilation alvéolaire avec diminution de la PCO₂. La P_{O2} est en général basse. Il peut exister dès cette phase une acidose métabolique avec base-déficit notable, compensée ou avec un pH déjà un peu bas. A cette phase l'attaque d'asthme peut tourner court sous l'effet du traitement médical.

Sinon on passe à la deuxième phase d'état de mal confirmé où la diminution de la ventilation alvéolaire entraîne une augmentation de la PCO₂, une aggravation de l'hypoxie; il existe alors une acidose gazeuse ou plus souvent une acidose mixte décompensée. Quand la PCO₂ atteint ou dépasse 65 mmHg les signes d'insuffisance respiratoire grave apparaissent.

Si un traitement adéquat n'intervient pas on aboutit au stade extrême d'hypoxie et d'hypercapnie sévères avec pH inférieur à 7 où le malade est menacé à tout instant par l'apnée et l'arrêt cardiaque.

Les autres examens complémentaires ont peu de particularité.

L'hématocrite est parfois un peu haute, il existe volontiers une polyglobulie qui pourrait être cause de thrombose.

L'urée est normale.

.....

L'ionogramme normal le plus souvent, montre quelquefois une hypochloronamétrie en rapport avec des vomissements. La kaliémie est peu modifiée sauf en cas d'anoxie et d'acidose majeure.

La formule sanguine est importante; nous avons vu les restrictions qu'il faut apporter à l'interprétation d'une hyperleucocytose. On n'oubliera pas l'hémoculture et les prélèvements bactériologiques en particulier de l'expectoration. Surtout, l'examen essentiel avec les gaz du sang est la radio thoracique.

Si très souvent elle ne montre que la distension thoracique globale, elle permet de dépister les complications :

- pneumonie dont on sait la gravité dans ce cadre et la fréquence,
- atélectasies également assez fréquentes (1/3 des malades de Downes),
- le pneumothorax,
- le pneumomédiastin et l'emphysème sous cutané qui l'accompagne le plus souvent sont des complications classiques des crises d'asthme sévères. Ils peuvent s'accompagner de détresse respiratoire, sans état de mal, qui régresse après évacuation des épanchements gazeux.

Ils compliquent assez rarement l'état de mal asthmatique mais là plus encore, imposent un diagnostic et un traitement rapides.

La défaillance cardiaque est exceptionnelle chez l'enfant.

Le collapsus, l'arrêt cardiaque peuvent survenir inopinément en cas d'anoxie sévère, il faut les prévoir et mieux les prévenir en rétablissant une hématose correcte.

Nous avons déjà signalé l'insuffisance surrénale possible.

On a rapporté des cas de pancréatites peut-être favorisées par les traitements corticoïdes prolongés, de même les hémorragies digestives, exceptionnelles.

Il faut ajouter les complications, à vrai dire très rares, du traitement que nous reverrons à l'occasion de celui-ci.

TRAITEMENT

Le traitement de l'état de mal asthmatique tel que nous l'avons défini ne se conçoit que dans les Unités de Réanimation. C'est là que la surveillance sera assurée au mieux et que les procédés d'assistance respiratoire souvent nécessaires pour ces malades pourront être mis en oeuvre rapidement et avec le maximum d'efficacité.

La clinique et surtout les gaz du sang dictent le choix des procédés thérapeutiques.

C'est avant tout la correction des anomalies des gaz du sang et de l'équilibre acido-basique que vise le traitement par le rétablissement d'une hématoxe normale.

OXYGENOTHERAPIE :

Elle est essentielle. En effet, nous avons vu le risque de laisser s'installer et s'aggraver l'hypoxie.

L'oxygénothérapie doit maintenir une PO_2 au dessus des taux critiques de 30-40 mmHg. Il faut obtenir 65 mmHg et même plus. Elle sera mise en oeuvre dès que la saturation tombe au dessous de 60 mmHg. La meilleure méthode d'administration est la sonde nasale. La tente donne des concentrations moins élevées même avec un fort débit, variables à chaque manipulation; elle est un obstacle à une bonne surveillance de l'enfant qui peut aussi s'y paniquer.

Cependant les concentrations d'oxygène administrées par sonde nasale ne sont jamais très élevées, de l'ordre de 40 à 50 %. Elle est indiquée seulement dans les hypoxies modérées. L'oxygène doit être humidifié et réchauffé à un débit faible, de l'ordre de 3 litres par minute. Il faut veiller à la bonne place de la sonde nasale, ni trop enfoncée, source de nausées, voire de dilatation gastrique si la sonde est dans l'oesophage; ni insuffisamment enfoncée et alors inefficace (le repère de la longueur à enfoncer est la distance aile du nez - tragus).

On aurait observé chez les adultes en insuffisance respiratoire une augmentation de la PCO_2 après administration d'oxygène.

Ce phénomène pourrait être dû pour une faible part à la diminution de l'effort ventilatoire en réponse à une diminution de l'hypoxie, pour la plus grande part à la disparition du stimulus que constituait l'hypoxie et à la régression de la vasoconstriction pulmonaire avec pour effet la perfusion des régions mal ventilées.

En dépit d'une éventuelle augmentation de l'hypercapnie, l'oxygénothérapie est indispensable vu les dangers de l'hypoxie. Il est d'ailleurs démontré que l'on peut survivre à des PCO_2 de 150 et plus et à des pH de 6,8 à 7 pourvu que la concentration d'oxygène respiré soit suffisante.

Une hypercapnie sévère doit bien entendu être corrigée par la ventilation artificielle. De même en cas d'échec de l'oxygénothérapie simple sur la correction de la PO_2 , il faut recourir sans attendre aux procédés mécaniques d'assistance respiratoire.

HUMIDIFICATION DES VOIES AERIENNES & NEBULISATION :

Elle a non seulement pour but d'humidifier l'air inspiré, mais aussi de fluidifier les sécrétions.

Cette liquéfaction des sécrétions dépendrait (mais c'est contesté) de la taille des gouttelettes produites par le nébuliseur. La taille idéale serait de 0,5 à 2,5 microns, permettant aux gouttelettes d'atteindre les bronchioles, d'où la vogue des nébuliseurs à ultrasons.

L'addition de 10 % de propylène Glycol à la solution nébulisée stabiliserait la taille des gouttelettes, retarderait leur évaporation et favoriserait ainsi une meilleure humidification de la partie distale de l'arbre trachéo-bronchique.

Le sérum physiologique semble préférable à l'eau distillée. Il vaut mieux que le brouillard soit froid pour ne pas augmenter la température du malade. Le circuit du nébuliseur et la solution doivent être stériles.

L'ALCALINISATION :

Vise à corriger l'acidose métabolique très vite installée chez l'enfant et à maintenir temporairement le pH jusqu'à ce que l'acidose gazeuse soit corrigée par la ventilation assistée.

Nous avons vu les effets néfastes de l'acidose qui avec l'hypercapnie aggraverait le trouble fonctionnel bronchique et pour certains serait une des principales causes de résistance à l'adrénaline.

Sa correction serait donc essentielle dans la levée du spasme bronchique. En fait, les améliorations spectaculaires attribuées à l'alcalinisation sont loin d'être constantes. Elle reste cependant un adjuvant indispensable.

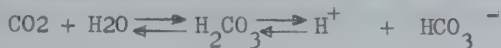
Le lactate de soude, quoique certains l'aient employé avec succès (Blumenthal) ne semble pas indiqué car susceptible d'augmenter l'acidose lactique. On emploie surtout le Bicarbonate de sodium, quelquefois le THAM.

Le nombre de mEq de tampon à passer immédiatement est calculé à partir du base-déficit, selon la formule de Sigaard-Andersen - Astrup ($BD \times \frac{1}{3} \times \text{poids en kg} = \text{mEq d'agent alcalinisant}$). Cette dose est à injecter assez rapidement (sans dépasser 10 ml/minute). La même dose est à renouveler en 2 à 3 fois pendant les 6 - 8 heures suivantes, mais sera éventuellement modifiée d'après l'évolution clinique et les nouveaux contrôles des gaz du sang.

Si on ne dispose pas immédiatement d'un "astrup" on peut injecter sans inconvénient $1,5 \text{ mEq} \times \text{kg}$ de poids de tampon.

Le Bicarbonate de sodium est utilisé en solution semi-molaire.

Son mécanisme d'action : Il lie les ions H^+ avec son radical HCO_3^- - déplaçant vers la gauche la réaction :



Il se produit ainsi du H_2CO_3 et du CO_2 . D'où l'inconvénient de l'alcalinisation par le bicarbonate de sodium qui peut augmenter l'hypercapnie. Il peut également être cause d'hypernatrémie et augmenter la charge osmotique.

Le THAM est utilisé en solution 0,3 molaire, préparée en dissolvant le contenu d'un flacon dans un litre d'eau distillée ou de glucose à 5 %.

La solution 0,3 molaire ainsi obtenue contient 30 mEq par litre de sodium, 35 mEq/litre de Chlore et 5 mEq/litre de Potassium. Un millilitre de solution contient 0,3 mEq de THAM.

Son mécanisme d'action :

Il lie les ions H^+ à son radical RNH_2 et de ce fait déplace la réaction écrite plus haut vers la droite, diminuant le taux du CO_2 . Ceci représente un avantage théorique sur le bicarbonate. Le THAM diffuse également plus vite dans les cellules.

.....

Mais le THAM a l'inconvénient majeur d'être dépresseur respiratoire et son emploi impose pratiquement la ventilation assistée. De plus, le THAM pourrait avoir un effet toxique à fortes doses sur le foie et les reins, entraînant l'hypoglycémie et oligurie. Il est très irritant pour les tissus et les injections doivent être strictement intraveineuses. Enfin sa solution 0,3 molaire amène à passer des quantités liquidiennes plus importantes qu'avec le Bicarbonate.

C'est pourquoi, dans la très grande majorité des cas le Bicarbonate est préféré au THAM.

LA VENTILATION ARTIFICIELLE :

Elle devient vite nécessaire si les mesures précédentes ont échoué.

La décision d'intuber sera prise sur un critère clinique majeur : l'apparition de troubles de la conscience, l'existence d'une insuffisance respiratoire inquiétante, et comme dans toutes les détresses respiratoires l'existence d'une hypoxie menaçante $< 50 \text{ mmHg}$, d'une hypercapnie marquée $\geq 70-75 \text{ mmHg}$.

L'intubation est maintenant de loin préférée à la trachéotomie pour sa plus grande facilité et ses risques moindres.

L'intubation permet, outre la ventilation artificielle, l'aspiration efficace de la trachée et des gros troncs bronchiques, l'instillation directe de produits fluidifiants.

La ventilation artificielle diminue la consommation d'oxygène. L'intubation est faite de préférence par voie nasale, selon la technique habituelle, après ventilation au masque pendant quelques minutes en oxygène pur. Elle peut être aidée par l'injection préalable de Diazépan.

Après intubation le malade doit en général être placé sous respirateur, l'intubation, même si elle permet de désobstruer en partie le patient étant à elle seule insuffisante à transformer la situation, vu l'importance de l'encombrement bronchial. Son rôle principal est de permettre la ventilation artificielle.

Il faut utiliser les respirateurs de principe volumétrique : le bronchospasme et l'importance des résistances contre-indiquent en effet les respirateurs de principe manométrique. Nous avons dans nos trois cas, utilisé deux fois le R.P.R., une fois le Spiromat. La pression d'insufflation doit être quelquefois relativement élevée : 35 à 40 cm d'eau, mais assez souvent moindre : 25 à 30.

Dans l'ensemble la ventilation est plus facile chez l'enfant que chez l'adulte, les pressions nécessaires moins élevées (40 à 50 cm d'eau chez l'adulte d'après Lissac), le bronchospasme plus facile à vaincre.

Il semble plus dangereux qu'utile d'utiliser les pressions négatives pour aider l'expiration.

Nous avons toujours commencé la ventilation en oxygène pur, puis au bout de quelques heures, selon les chiffres de PO_2 , introduit de l'air en quantité progressivement croissante dans le mélange. Les gaz sont humidifiés et réchauffés en permanence.

Il est essentiel que les aspirations trachéales avec humidification par instillation directe soient très fréquentes au début : toutes les 15 à 30 minutes. Elles pourront ensuite être espacées suivant les cas mais avec un minimum d'une fois par heure. Un souci majeur et permanent est, comme pour tout malade intubé, de s'assurer toujours de la perméabilité du tube.

.....

On instille habituellement dans la trachée, lors des aspirations, une solution d'alevaire. L'acétylcystéine en solution à 5 % a été proposée contre les bouchons mais elle risque d'augmenter le bronchospasme. De véritables lavages bronchiques avec du sérum physiologique ou bicarbonaté ont été proposés, nous n'en avons pas l'expérience. En cas de surinfection bronchique avec sécrétions purulentes on peut également instiller des solutions antibiotiques (par exemple Gentalline - une ampoule de 10 mg dans 10 ml de sérum physiologique).

La kinésithérapie respiratoire apporte une aide importante et doit être entreprise dès que possible.

La surveillance de la ventilation assistée est clinique et biologique : auscultation fréquente des champs pulmonaires, contrôle régulier des constantes ventilatoires, de l'état circulatoire, de la température, des gaz du sang. La radio thoracique vérifie systématiquement la bonne place du tube, l'état des parenchymes, l'absence de complication. On veillera toujours à la bonne immobilisation du malade dont la fréquente agitation fait courir le risque d'une extubation accidentelle qui peut être dramatique.

Après quelques heures de ventilation assistée, on teste l'autonomie respiratoire. S'il existe une ventilation spontanée satisfaisante on commence les débranchements qui sont progressivement augmentés suivant la tolérance clinique et les chiffres de PO₂ et PCO₂. En pratique on saura que l'on peut essayer de commencer les débranchements si le blocage thoracique et le " wheezing " ont diminué avec réapparition de gros râles bronchiques, si les gaz du sang sont redevenus proches de la normale.

Il est apparu dans nos observations, et cette constatation se retrouve dans la littérature, que ces malades restaient assez longtemps hypoxiques de façon notable au décours de leur phase aiguë d'état de mal. Que ce fait s'explique par la persistance de shunts ou l'existence d'anomalies de la paroi alvéolaire constituées sous l'effet des perturbations humorales antérieures, la nécessité de poursuivre l'oxygénothérapie suffisamment longtemps est évidente.

Ceci implique de laisser dans le mélange de gaz du respirateur un pourcentage d'oxygène suffisant, fixé d'après les chiffres de la PO₂. Ceci exclut de débrancher les malades à l'air libre. Dans nos cas nous avons obtenu lors de ces débranchements une PO₂ satisfaisante en descendant de quelques centimètres dans la sonde d'intubation un cathéter amenant un débit de 3 à 4 litres d'oxygène par minute.

On amène ainsi le malade à un sevrage complet de la machine. Après 10 à 12 heures d'autonomie complète l'extubation est tentée sous couvert d'un renforcement du traitement corticoïde. Après extubation le malade est observé attentivement : le développement d'une dyspnée laryngée grave, liée à un oedème sous glottique impose la réintubation. Nous n'avons jamais observé cet accident qui n'est signalé que rarement dans la littérature même en cas d'intubation prolongée. Plus exceptionnellement encore une trachéotomie secondaire a été nécessaire pour sténose sous glottique post-intubation (2 cas de Wood qui ont guéri après un an de trachéotomie). Cette complication rarissime doit être évitée par le choix d'un tube souple (Portex) de calibre bien adapté, ni trop gros, ni trop petit et des manoeuvres douces et atraumatiques.

Les autres complications de la ventilation artificielle sont le pneumothorax, le pneumomédiastin, l'emphysème sous cutané qui seront suspectés sur une détérioration de l'état du malade; la percussion, l'auscultation et surtout la radio thoracique permettent le diagnostic. Ces complications sont rares et peuvent être retrouvées, nous l'avons vu, en dehors de la ventilation assistée.

La possibilité d'une alcalose secondaire a été signalée. Elle résulte de la correction trop rapide de l'hypercapnie, le malade restant avec des bicarbonates plasmatiques élevés. S'y ajoutent les pertes et apports insuffisants en chlore, l'hypokaliémie secondaire à la corticothérapie. C'est dire l'importance de la surveillance électrolytique et d'apports équilibrés; nous y reviendrons.

Choc et collapsus sont rares sous ventilation assistée mais toujours redoutables. Ils doivent faire rechercher et traiter une complication. Au pire peut survenir un arrêt cardiaque. C'est quelquefois lors de l'intubation initiale d'un enfant très hypoxique. Wood en signale 4 cas dans sa série de 30 malades : 2 cas survenus lors de l'anesthésie générale utilisée initialement par cet auteur pour intuber, et abandonnée à la suite de ces accidents; un cas lors d'un prélèvement trachéal de mécanisme réflexe; le quatrième lors d'une brusque augmentation du bronchospasme.

La difficulté majeure rencontrée par la ventilation artificielle dans l'état de mal asthmatique est la persistance du bronchospasme rendant impossible une ventilation correcte. Cette difficulté est surtout sensible chez les adultes, mais existe quelquefois aussi chez l'enfant comme dans notre troisième observation.

LA LUTTE CONTRE LE BRONCHOSPASME :

est le deuxième but du traitement.

Autrefois, avant l'utilisation des sympathomimétiques bêta adrénergiques électifs, cette lutte était souvent très difficile.

- L'Adrénaline était écartée, la plupart des malades y étant résistants. Elle est d'ailleurs un assez mauvais bronchodilatateur et agit à la fois sur les récepteurs alpha et bêta adrénergiques.
- Les sédatifs : Le Diazépan employé à doses suffisantes permettait quelquefois d'adapter le malade à sa machine comme dans notre observation n° 2 où la ventilation s'est révélée particulièrement facile.
Sinon il fallait s'adresser aux relaxants musculaires et centraux :
- Morphine à la dose de 1/10ème de mg/kg qui peut donner quelquefois des résultats spectaculaires, calmant et adaptant immédiatement le malade à l'appareil. De plus, elle améliorerait le retour veineux au cœur gauche et par là la circulation pulmonaire.
- Les curarisants très en vogue chez les anglo-saxons qui les emploient de façon quasi systématique dans l'état de mal asthmatique. D. tubocurarine à la dose de 0,4 mg/kg dont l'action " histamine like " possible la fait rejeter par certains. Succinylcholine : 2 mg/kg - Gallamine : 1 mg/kg.

Mais les curarisants, bien que permettant une adaptation facile à la machine ne semblent pas agir directement sur le bronchospasme et pourraient favoriser la survenue d'un collapsus cardiovasculaire.

C'est dire l'intérêt qui s'attache aujourd'hui à l'emploi des produits bêta adrénergiques électifs : l'ISOPROTERENOL et surtout le SALBUTAMOL.

- L'ISOPROTERENOL est beaucoup plus actif sur le bronchospasme que l'Epinéphrine puisqu'il agit essentiellement sur les bêta récepteurs. Il peut être administré en aérosols : nébulisations en brouillard de 0,25 ou 0,50 ml d'Isoprotérénol dans 1,5 ml de sérum physiologique chez les enfants encore coopérants. Au stade grave qui nous occupe, la méthode de choix semble être l'instillation directe endotrachéale d'une solution d'Isuprel (1 ml dans 10 ml de sérum physiologique) voir d'Isuprel pur.

La très large expérience que nous avons de cette méthode dans les spasmes bronchiques qui compliquent certaines suites opératoires de cardiopathie congénitale nous a montré sa grande efficacité. Malheureusement dans l'état de mal asthmatique l'effet tachycardisant de l'isoprotérénol est très gênant, ces malades ayant déjà un rythme cardiaque élevé.

.....

Il faut signaler qu'il semble dangereux d'utiliser l'Isoprotérénol après l'Epinéphrine : certains décès subits semblent dus à cette association.

Enfin, l'Isoprotérénol comme les autres sympathomimétiques peut entraîner une aggravation transitoire, paradoxale de l'hypoxie. Un double mécanisme est incriminé :

- ventilatoire par augmentation de la ventilation dans les régions déjà bien ventilées au détriment des autres;
- circulatoire, par vasodilatation pulmonaire modifiant le rapport ventilation/perfusion.

Il faut donc bien veiller à l'oxygénation des patients à qui on administre ces drogues.

- LE SALBUTAMOL -

Nouveau venu dans la pharmacopée de l'asthme semble avoir les avantages de l'Isoprotérénol sans ses inconvénients.

On sait que la mise en évidence des réponses différentes du système cardio-vasculaire et du système bronchique aux bêta stimulants, a conduit à penser que les récepteurs de ces deux organes étaient sensiblement différents : récepteur bêta 1 et récepteur bêta 2. Le Salbutamol stimulerait électivement le récepteur bronchique bêta 2.

Le Salbutamol peut être utilisé en spray réservé aux malades coopérants. Nous avons eu l'occasion d'en constater deux fois l'efficacité rapide sur le spasme bronchique dans deux attaques d'asthme sévère chez l'enfant.

Dans l'état de mal asthmatique, il a été expérimenté entre autres, par J.A. Streeton et E.B. Morgan (à Melbourne). Dans les 7 cas rapportés, tous ventilés, le Salbutamol était administré par l'intermédiaire du nébuliseur du respirateur utilisé (Bird).

La solution aqueuse de Salbutamol initialement utilisée était de 0,5 %, contenant 250 microgrammes/ml de produit. Mais les concentrations ont été ensuite diminuées et le Salbutamol s'est avéré efficace avec des solutions contenant seulement 50 microgrammes/ml.

Dans les 7 cas rapportés, le Salbutamol a entraîné une sédation rapide du bronchospasme, l'effet débutant environ 15 minutes après le début de nébulisation.

La diminution des résistances permettait alors une ventilation correcte, appréciée d'autant mieux que les malades étaient ventilés avec un appareil de principe manométrique. Avant le Salbutamol, malgré des pressions supérieures à 40, un volume courant suffisant ne pouvait être délivré. Après Salbutamol, les pressions pouvaient être baissées à 15 - 20 cm d'eau qui permettaient la délivrance de larges volumes courants. Après sédation du bronchospasme, les aspirations étaient plus faciles et plus productives. Aucun effet secondaire n'a été observé par les auteurs sur le cœur ou la tension artérielle. Il n'y a pas eu non plus d'aggravation de l'hypoxie sauf une fois transitoirement au tout début du traitement sans pour cela que l'effet favorable ultérieur du Salbutamol en soit modifié.

Nous avons utilisé le Salbutamol suivant un autre mode d'administration. Devant la persistance du bronchospasme et la gêne qu'il apportait à la ventilation, chez notre troisième malade, nous avons prescrit le Salbutamol en intraveineuse à la dose de 20 microgrammes/kg/jour. La dose de 12 heures (10 microgrammes/kg) était diluée dans 10 ml de sérum glucosé isotonique et passée par la pompe branchée en Y sur la perfusion du malade.

.....

L'effet sur le bronchospasme a été remarquable, celui-ci a complètement cédé en quelques heures et la ventilation est devenue facile. La posologie du Salbutamol a pu être réduite de moitié au bout de 12 heures, puis il a été poursuivi à cette dose pendant 5 jours jusqu'à l'extubation. Aucun effet tachycardisant n'a été observé, ni d'effet sur la tension artérielle.

TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES :

Les autres thérapeutiques classiques de l'état de mal asthmatique restent indispensables; il ne faut pas les négliger.

En premier lieu la réhydratation et l'équilibration électrolytiques. Elle est capitale pour corriger la déshydratation et les déséquilibres électrolytiques induits par les pertes et l'absence d'apports suffisants, d'autant plus fréquents que l'enfant est plus jeune.

Elle est essentielle pour prévenir le dessèchement des sécrétions bronchiques et la formation de bouchons muqueux.

Elle sera réalisée au mieux en intraveineux, selon les principes habituels. Quand l'enfant est intubé une alimentation par gavage peut être rapidement mise en route.

Les corticoïdes :

En dépit des recherches leur mode d'action reste obscur. On a proposé comme mécanisme possible : effet anti-inflammatoire, suppression de la formation des anticorps, action sur le métabolisme de l'histamine.

Les corticoïdes sont à mettre en oeuvre rapidement chez tout malade en état de mal asthmatique, particulièrement si une corticothérapie au long cours vient d'être interrompue.

On donne la préférence à l'hémisuccinate d'hydrocortisone : 5 mg/kg toutes les 4 heures, voire plus.

L'A.C.T.H. paraît moins indiqué : le risque de réaction allergique est à vrai dire exclu avec les dérivés synthétiques utilisables actuellement mais le taux de cortisol circulant obtenu (ou son équivalent) est moins élevé avec l'A.C.T.H. qu'avec l'hémisuccinate. Surtout en cas de corticothérapie antérieure prolongée la surrénale peut être dans l'incapacité de répondre à l'A.C.T.H.

L'effet des corticoïdes n'est jamais immédiat et il ne faut pas en escompter le bénéfice avant plusieurs heures.

L'Aminophylline :

Bronchodilatatrice, elle est également un léger stimulant respiratoire et a une petite action anti-oedémateuse.

On peut en prescrire 3 à 4 mg/kg toutes les 8 heures, en intraveineuse. Mais auparavant il faut toujours s'enquérir des doses administrées avant l'entrée.

En dehors de l'intoxication par des doses excessives, l'aminophylline présente des risques de bradycardie et même d'arrêt cardiaque en cas d'injection intraveineuse trop rapide. Son effet diurétique pourrait aggraver une déshydratation antérieure, quant à son effet sur la PO₂, le même que pour les sympathomimétiques, il est contesté.

Les expectorants :

Iodures de potassium ou de sodium sont d'intérêt secondaire et non sans danger en cas d'intolérance à l'iode.

Les antibiotiques :

Sont essentiels. Indispensables en cas d'infection déclarée dont on sait la fréquence et la gravité dans l'état de mal. Systématiques chez tous les malades intubés où ils doivent comporter une association couvrant les grams négatifs.

On doit se méfier d'éventuelles allergies vraies mais il n'y a aucune raison de se priver de la Pénicilline si on a la notion de traitements antérieurs bien supportés.

On tiendra compte des résultats des prélèvements bactériologiques systématiquement pratiqués.

Les digitaliques :

Ont peu de place dans le traitement et ne sont pas sans danger sur un coeur hypoxique. Le coeur pulmonaire est exceptionnel dans l'asthme de l'enfant, la digitale y a peu d'action, son traitement s'adresse plutôt aux diurétiques et à la saignée.

Le traitement des autres complications n'a rien de particulier -

Traitement de drainage d'un pneumothorax si cela est nécessaire.

Il est rare qu'un pneumomédiastin oblige à la trachéotomie si l'état du malade continue à se détériorer malgré l'intubation.

Le traitement des atélectasies relève de la kinésithérapie respiratoire des aspirations, de la fluidification des sécrétions.

Le collapsus doit être traité avant tout par le remplissage (plasma). Il peut être très utile dans ce cas de disposer d'une pression veineuse.

Il faut encore rappeler les drogues classiquement contre indiquées -

Les antihistaminiques sont à écarter vu leur effet desséchant.

Quant aux sédatifs, tranquillisants, morphine, nous avons vu leur utilisation au cours de la ventilation. Leur usage en dehors de ce cadre particulier reste formellement contre-indiqué. Une sédation trop importante sans assistance respiratoire a été reconnue de façon certaine comme cause favorisante du décès de ces malades.

MORTALITE DE L'ETAT DE MAL ASTHMATIQUE

PRONOSTIC

Le pourcentage des décès varie selon les auteurs et les années, de 0,4 % à 2,5 %, avec un recul de 2 à 27 ans, pour des asthmes ayant tous commencé dans l'enfance.

Parmi les principaux rapports on peut citer :

1945 : Flensburg - Danemark

298 malades - Recul 7 à 22 ans - Mortalité 1,7 %.

1952 : Rackemann - Angleterre

688 malades - Recul 20 ans - Mortalité 1 à 2 %.

1957 : Dees - U.S.A.

236 malades - Recul 5 ans - Mortalité 1 %

1963 : Buffmum - U.S.A.

51 malades - Recul 10 ans - Mortalité 2 %.

1964 : Barr - U.S.A.

324 malades - Recul 2 à 27 ans - Mortalité 1 à 2,3 %.

1969 : Lévêque et Coll.- France

94 malades - Recul de 3 à 15 ans - Mortalité 1 %.

L'évolution dans le temps des chiffres de mortalité ne peut être appréciée que dans des conditions d'observations comparables. On dispose de peu de documents. Au children's hospital de Los Angeles, Richards et Siegel ont étudié l'évolution de la mortalité dans l'asthme depuis 1937 : Avant 1946, le taux était de 0,4 % (par rapport au total des admissions par asthme). Ce taux s'élevait ensuite et atteignait 1,5 % pour la période 1952 à 63. Sur les 24 décès par asthme rapportés par les auteurs entre 1937 et 1963, 20 sont survenus de 1952 à 1963. Dans la même période on notait une augmentation importante du nombre d'admissions pour asthme. Le maximum de mortalité était observé pour 2 tranches d'âge : 0 à 4 ans et 10 à 14 ans. De 1963 à 1968, depuis l'apparition des méthodes de respiration assistée, un seul décès par état de mal a été enregistré dans cet hôpital.

Speizer par contre en 1968 rapporte une continuelle augmentation de la mortalité par asthme en Angleterre et pays de Galles depuis 1960 qu'il attribue à la corticothérapie prolongée et à l'abus des sympathomimétiques. Cette mortalité est marquée pour la tranche d'âge 5-9 ans mais plus encore par la tranche d'âge de 10 à 14 ans où le taux de mortalité passe pour 100 000 de 0,33 en 1959 à 2,46 en 1966.

Normann et Coll. à la même époque (1968) rapportent 4 décès d'enfants par asthme dans un groupe de 53 enfants (7,5 %) suivis depuis 1959, et soumis à une corticothérapie prolongée pour un asthme sévère et qui utilisaient largement les sympathomimétiques. Les 4 décès sont survenus au cours d'une attaque d'asthme à domicile ou dans l'ambulance transportant les malades à l'Hôpital, de façon brutale, et aucun n'a pu bénéficier des techniques actuelles de réanimation..

La mort dans l'état de mal peut en effet survenir de 2 façons :

- Tantôt soudaine, inattendue;
- tantôt au terme d'une insuffisance respiratoire progressive.

.....

Dans son deuxième mode, elle ne devrait pas se voir. Avant la mise au point de la ventilation assistée, le médecin, une fois le traitement médical habituel mis en oeuvre, ne pouvait guère que contempler désarmé la progression de son malade vers le coma hypercapnique et la mort (Richards). Il est maintenant interdit d'attendre un stade ultime et dangereux pour mettre en oeuvre des techniques qui doivent sauver la majorité des états de mal.

Dans son premier mode la mort par asthme peut certainement voir sa fréquence se réduire; son caractère inopiné n'est dans bien des cas qu'apparent. Différents mécanismes ont été incriminés :

- l'occlusion brutale d'un gros tronc bronchique; l'insuffisance surrénale; un mécanisme réflexe; un coeur pulmonaire aigu.

Mais surtout le rôle essentiel de l'hypoxie a été souligné : il est aujourd'hui certain. Chez des malades très hypoxiques avant qu'apparaissent l'hypercapnie et les signes de gravité neurologiques et respiratoires, toute cause soudaine d'aggravation de l'hypoxie peut faire chuter assez la PO₂ pour qu'elle atteigne des taux incompatibles avec la vie. L'arrêt cardiaque et la mort sont alors brusques. Il a été montré que les sympathomimétiques pouvaient dans les asthmes sévères causer de telles chutes de la PO₂ (Kundson et Constantin). De même une majoration de l'obstruction ou du bronchospasme. La découverte de l'hypoxie à un stade précoce par le dosage de la PO₂ peut faire prévoir ces décès qui n'ont rien d'inopiné. La correction de l'hypoxie doit les prévenir.

Les causes favorisantes de la mortalité par asthme sont bien connues :

Rappelons l'infection facteur principal chez l'enfant - l'intoxication par la Théophylline, les sédatifs en excès, la corticothérapie au long cours joue sans doute un rôle bien que celui-ci ne soit pas toujours clair; de même l'usage excessif des sympathomimétiques. Ces deux dernières causes sont peut être responsables de l'augmentation de la mortalité constatée dans certains pays.

Le pronostic de l'état de mal asthmatique qui arrive à l'Hôpital a certainement été transformé par les techniques de réanimation.

On ne possède pas de statistiques mais il n'est que de comparer les séries publiées et comportant ou non un traitement de réanimation respiratoire.

Richards (déjà cité) :

Parmi les 24 cas d'état de mal traités de 1937 à 1963 : 3 cas seulement ont été ventilés très tardivement, après une trachéotomie; tous sont morts -

de 1963 à 1968, par contre, les auteurs n'ont perdu qu'un seul état de mal.

Lanoff rapporte 6 décès, de 1936 à 1961.

Aucun n'avait été ventilé sauf un après l'arrêt cardiaque qui n'a pu être récupéré.

Beam en 1963 publie 3 cas ventilés qui ont guéri tous les 3.

Misuraca en 1966 : 8 cas adultes et enfants, tous ventilés, tous guéris.

Lecks en 1966 : 11 cas ventilés - 11 guérisons.

Downes de 1963 à 1965 n'a eu à déplorer que 2 décès qui n'avaient pas été ventilés; ses 17 enfants ventilés ont tous guéri.

.....

Wood en 1968 : 30 cas, tous ventilés; un seul décès par surinfection à gram négatif.

On peut donc raisonnablement espérer voir maintenant diminuer d'une façon très importante et presque disparaître la mortalité dans l'asthme, en particulier chez l'enfant.

CONCLUSIONS

L'état de mal asthmatique de l'enfant est la complication la plus sévère de l'asthme, il est heureusement rare.

Sa définition, outre les critères classiques cliniques et de résistance au traitement doit comporter la mention des troubles humoraux qui le caractérisent : l'hypoxie, l'hypercapnie, l'acidose complète et précisent le cadre jusque là un peu trop vague de l'état de mal asthmatique.

Dans nos observations, 3 sur 4 des épisodes d'état de mal ont nécessité une ventilation artificielle. Comme dans des cas récents concernant des adultes on distingue aussi deux groupes de malades :

- l'un avec hypercapnie modérée, transitoire, qu'un traitement médical associé à une simple oxygénothérapie suffit à guérir;
- l'autre avec hypercapnie et hypoxie marquées qui nécessitent le recours rapide à l'assistance respiratoire.

Aucun critère absolu ne permet au départ de prévoir si un malade avec hypercapnie modérée restera dans le premier groupe ou évoluera vers le second. Aussi la surveillance dans une Unité de Réanimation est-elle indispensable dans tous les cas.

L'anatomopathologie permet de mieux comprendre à la fois la physiopathologie et la clinique.

La constatation essentielle est l'obstruction des bronches :

bouchons muqueux, oedème de la muqueuse, bronchospasme s'associent pour aboutir à l'emphysème pulmonaire aigu par distension alvéolaire, avec zones d'atélectasie. A ces anomalies s'ajoutent parfois des lésions alvéolaires rappelant celles de la membrane hyaline.

La physiopathologie de l'état de mal asthmatique est expliquée par l'obstruction bronchique qui est à l'origine de la distension pulmonaire et des atélectasies; elle augmente l'espace mort fonctionnel, diminue la compliance, créant à la fois une hypoventilation alvéolaire et une inégalité dans la ventilation des différents territoires. Il en résulte des anomalies du rapport

ventilation
perfusion expliquant l'hypoxie puis l'hypercapnie quand l'obstruction progresse.

Hypercapnie et hypoxie sont source d'acidose gazeuse et métabolique, majorée encore par le travail respiratoire excessif. L'hypoxie et l'acidose entraînent une vasoconstriction pulmonaire qui majore les anomalies ventilation
perfusion, diminue le surfactant (aggravant les atélectasies) et retentit sur le coeur droit dont la défaillance est, en fait, exceptionnelle chez l'enfant.

Par ailleurs, l'accumulation des sécrétions dans la lumière bronchique augmente l'oedème et le bronchospasme qui en était la cause, ce qui crée un autre cercle vicieux.

L'examen d'un enfant en état de mal asthmatique a pour principal souci d'apprécier le degré des désordres de l'hématose, de rechercher les signes de gravité pour poser des indications thérapeutiques correctes :

- les sueurs, la somnolence, l'hypertension traduisent à coup sûr une notable hypercapnie;
- la cyanose indique une hypoxie déjà grave;

.....

- l'hypotension est un signe des plus inquiétants;
- le blocage thoracique avec murmure vésiculaire mal audible sans aucun des râles habituels de l'asthme, témoignant d'un bronchospasme intense avec obstruction massive, est un élément de mauvais pronostic à brève échéance.

Il est très important d'apprécier l'hydratation, de rechercher d'éventuels troubles métaboliques et de reconnaître une complication mécanique ou infectieuse. Ces notions utiles au pronostic doivent être prises en considération pour fixer la thérapeutique.

Surtout le dosage des gaz du sang doit être systématique : lorsque s'associent les signes cliniques de gravité rappelés ci-dessus, il est habituel de constater l'hypercapnie, l'hypoxie sévères, l'acidose mixte le plus souvent décompensée et cela ne constitue pas une surprise.

Dans les cas où l'aspect clinique n'était pas au premier abord inquiétant on peut être alerté par une hypoxie plus importante que prévue. Une hypercapnie modérée, inférieure à 65 mmHg ne donne pas en général de signe clinique : elle impose pourtant une surveillance étroite, l'évolution pouvant se faire aussi bien vers la rétrocession des troubles que vers la progression d'une insuffisance respiratoire qui nécessitera la ventilation artificielle.

Les mesures des gaz du sang, en complétant les constatations cliniques souvent impuissantes à apprécier le degré de gravité réel, sont donc les guides obligatoires de la surveillance et du traitement de l'état de mal asthmatique.

Le traitement médical classique n'a guère changé. Il doit être mis en oeuvre systématiquement et sans retard dans tout état de mal asthmatique et être poursuivi quand la ventilation artificielle devient nécessaire; il reste alors un adjuvant indispensable.

La technique et les indications de la ventilation artificielle après intubation nasotrachéale sont maintenant bien codifiées. Dans l'ensemble, la ventilation artificielle paraît beaucoup plus facile chez l'enfant que chez l'adulte.

Pour les deux épisodes d'état de mal de notre deuxième malade il a suffi de doses modérées de Diazépan pour obtenir une ventilation satisfaisante qui, associée aux corticoïdes à fortes doses, a amené une rétrocession assez facile de l'état de mal.

Quand le bronchospasme persiste, gênant la ventilation, plutôt que la Morphine ou les curarisants, non dénués de dangers, on peut utiliser le SALBUTAMOL, nouveau sympathomimétique, bêta 2 stimulant électif, qui nous a donné un très bon résultat et dont il semble qu'on n'ait pas à craindre d'effets secondaires.

Dans toutes nos observations nous avons constaté la persistance d'une hypoxie notable, même après sédation clinique de l'état de mal. Cette hypoxie, qu'elle s'explique par la persistance de shunts artério-veineux pulmonaires ou par l'existence de petites lésions alvéolaires apportant une gêne à la diffusion, invite à poursuivre suffisamment longtemps l'oxygénothérapie et en particulier à adjoindre un certain pourcentage d'oxygène à l'air inspiré lors des débranchements de la machine.

Les complications du traitement sont très rares. La plus à craindre est l'infection, à prévenir par l'antibiothérapie large des malades ventilés, après prélèvements bactériologiques systématiquement répétés.

Le pronostic de l'état de mal asthmatique de l'enfant a été radicalement transformé par la ventilation artificielle. La mort est une éventualité exceptionnelle si les techniques de réanimation sont mises en oeuvre à temps.

VU LE PRESIDENT DE THESE

Pr. MALLET

VU LE DOYEN DE LA FACULTE

H. JEROME

VU & PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - TSUCHIYA Y. & BUKANTZ S.C.
Studies on status asthmaticus in children capillary blood pH and pCO₂ in status asthmaticus.
J. of Allergy 1965-36-514.
- 2 - DOWNES J.J. - WOOD D.W. - STRIKER T.W. - LECKS H.I.
Diagnosis and treatment : advances in the management of status asthmaticus in children.
Pediatrics 1966 - 38 - 286.
- 3 - STRAUSS J. - FINE R.N. - MEDINA D.A. & DONNEL G.N.
Use of Tham in treatment of status asthmaticus.
Pediatrics 1966-38-655.
- 4 - BEAM L.R. - MARCY D.H. - MANSMANN H.C.
Medically irreversible status asthmaticus in children. Report of three cases treated with paralysis and controlled respiration.
J. Amer. Med. Ass. 1965 - 194 - 968.
- 5 - RICHARDS W. - SIEGEL S.C. - STRAUSS J. - LEIGH M.D.
Status asthmaticus in children.
J. Amer. med. Ass. - 1967 - july - 201 - n° 2 - 75.
- 6 - LECKS H.I. - WOOD D. - KRAVIS L.P.
Childhood status asthmaticus. Recent clinical and laboratory observations and their applications in treatment.
Clin. Pediat. 1966 - April 5 n° 4 209.
- 7 - O'BRIEN M.M. - FERGUSON M.J.
Unexpected death in bronchial asthma. A warning sign with clinicopathologic correlation.
Ann. Int. Med. 53 - 1162 - 1960.
- 8 - AVERY M.E. - GALIMA M. - NACHMAN R.
Mist thérape.
Pediatrics 39 - 160 - 1967
- 9 - RICHARDS W. - PATRICK J.
Death from asthma in children.
1965 july - 110 - n° 1 - 4.
- 10 - RICHARDS W. - SIEGEL S.C.
Status asthmaticus.
Pediatric Clinics of North America - February 69 - Vol. 16 - N° 1 - 9
- 11 - LISSAC J. - AMSTUTZ P.L. - ROMANET H. & MIGNON A.
L'insuffisance respiratoire au cours de l'état de mal asthmatique.
in (année de réanimation médicale 70 - Colloques de Claude Bernard - Flammarion Ed.).
.....

- 12 - BIGNON J. - ANDRE - BOUGARAN J. - HUCKEN - DUBLER F.
Etude morphométrique des modifications anatomiques de l'état de mal asthmatique.
in (année de Réa. Med. 70 - Colloques de Claude Bernard - Flammarion Ed.)
- 13 - LEVEQUE B. - JEAN R. - BENOIT - CLOUP I. - MISCHLER & JULIEN MARIE.
Evolution, pronostic éloigné et retentissement social de la maladie asthmatique de l'enfant.
Semaine des Hôp. - Ann.de Pédiatrie - 45ème année - n° 21/5 - mai 1969 -1458/334
- 14 - CHARLAS J.
Traitement de l'asthme et de l'état de mal asthmatique de l'enfant.
Revue de Pédiatrie Paris - 70 - décembre - n° 10 - 679.
- 15 - VIALATTE J.
Pronostic de l'asthme chez l'enfant.
Revue de Pédiatrie - Paris - 1970 - décembre - n° 10 - 695.
- 16 - BLUMENTHAL J.S. and Coll.
Effects of changes in arterial pH on action of adrenalin in acute adrenalin fast asthmatics.
Dis. Chest. May 61 - 39 - 516.
- 17 - LANOFF G. CRAWFORD O.
Fatalities from bronchial asthma in children.
Annales of allergy - St-Paul - 1964 - july 22 - n° 7 - 349.
- 18 - LECKS h. I. - WOOD D.W. - DOWNES J.
Segmental atelectasis and pulmonary shunting in acute bronchial asthma and status asthmaticus.
Annales of Allergy - St-Paul - 1965 - décembre - 23 - n° 12 - 636.
- 19 - DOWNES J.J. and Coll.
Arterial blood gas and acid base disorders in infants and children with status asthmaticus.
Pediatrics - St-Louis - 1968 - august - 42 - n° 2 - 238.
- 20 - EVANS H.E. - LEBLANC W. - BAKIA.
Post-mortem findings of mi - polymorphia infection and hyaline like membranes in asthmatic infant.
New-York states - J. of Med. 1969 july 1 - 69 - n° 13 - 1933.
- 21 - GANDEVIA B.
The changind pattern of mortality from asthma in australia.
Med. J. of Australia - Sydney - 1968 - may 4 - 1 - N° 18 - 747.
- 22 - GANDEVIA B.
Mortality and modern thérapie.
Med. J. of Australia - Sydney - 1968 - may 25 - 1 - n° 21 - 884.

.....

- 23 - GREGG I. BATTEN J.
Sudden death in a young asthmatic.
British, med. J. 1969 - April - vol. 2 - n° 5648 - 29.
- 24 - HIRSCH A.
L'asthme grave. Etude de 80 observations d'asthme grave et mortel.
Ann. de Méd. interne Paris - 1969 - Février 120 - n° 2 - 97.
- 25 - MENDOSA R.R.
Status asthmaticus in childhood. Diagnosis. patho physiologie and recent trends in management.
Philippine J. of Pediatrics - 1968 - Décembre - 17 n° 6 - 386.
- 26 - VERGER P. MARTIN C. - BEAUVIEUX Y.J.
Emphysème médiastinal et sous cutané au cours d'un état de mal asthmatique.
Arch. Franç. Ped. Paris - 1964 - décembre - 21 - n° 10 - 1248.
- 27 - WOOD D.W. - DOWNES J.J. - LECKS H.I.
The management of respiratory failure in childhood status asthmaticus.
Experience with 30 épisodes and evolution of a technique.
J. of Allergy - St-Louis - 1968 - Nov. - 42 - n° 5 - 261.
- 28 - VARONIER H.S.
Etat de mal asthmatique chez l'enfant.
Med et Hygiène - Genève. 1969 - mars - 27 - n° 861 - 265.
- 29 - CHAREIRE J.
Pronostic et traitement de l'asthme de l'enfant.
Vie médicale - janvier 1971 - 52 - n° 1 - 79.
- 30 - CHRISTIAENS L. & Coll.
Aspects radiologiques du thorax au cours de l'asthme de l'enfant
(à propos de 1 000 observations).
Arch. Franç. Ped. 1965 - mars - 22 - n° 3 - 351.
- 31 - WADDE J.A. - EMERSON P.A. - GUNSTONE R.E.
Hypoxia in bronchial asthma.
British medical journal - London - 1967 - may - 13 - 2 - n° 5549 - 402.
- 32 - LOGAN.
Asthma as a lethal disease.
Amer. J. Dis. Child. 110 - 1 - 1965.
- 33 - BUFFUM W.P. - SETTIPANE G.A.
Prognosis of asthma in childhood.
Amer. J. Dis. Child. 1966 - sept. 112 - n° 3 - 214.
-

- 34 - LEDBETTER M.K - BRUCK E. - FARHI L.E.
Perfusion of the under ventilated compartment of the lungs in asthmatic children.
J. of Clin. Invest. 1964 - décembre - 43 - n° 12 - 2233.
- 35 - NORMAN A.P. - SANDERS S.
Mortality en asthma in childhood. A report of 4 cases.
The practitioner - 1968 - décembre - 201 - n° 1206 - 909.
- 36 - ENSON Y. - IUNTINI C. - LEWIS M.L. - MORRIS T.Q. - FERRER M.I. - HARVEY R.M.
The influence of hydrogen on concentration and hypoxia on the pulmonary circulation.
J. of Clin. Invert - 1964 - June - 43 - n° 6 - 1146.
- 37 - SOIFER H.
Aminophylline toxicity.
J. of Ped. 1957 - 50 - 657.
- 38 - CARDELL.
Pathological findings in deaths from asthmes.
Int - Arch - Allerg. 1956 - 9 - 189.
- 39 - KNUDSON R.J. - CONSTANTINE H.P.
Effect of isoproterenol on ventilation perfusion in asthmatic versus normal subjects.
J. Appl. Physio. 1967 - 22 - 402.
- 40 - CHARPIN J. - ZARIROPCULO A. - CASANOVA A.P.
La place des sympathomimétiques dans le traitement de l'asthme bronchique.
Bull. Actual. Therap. 1967 - juin - 783.
- 41 - BARR H.S. - WOLFF O.H.
Pancreatic necrosis in cortisone treated children.
Lancet - 1957 - 1 - 812.
- 42 - BARR L.W. - LOGAN G.B.
Prognosis of children having asthma.
Pediatrics - 1964 dec. 34 - n° 6 - 856.
- 43 - ALEXANDER H.L.
Historial account of death from asthma.
J. of Allerg. 1963 - 34 - 305.
- 44 - BLUMENTHAL J.S. - BROUN E.B. - CAMPBELL C.S.
Molar sodium lactate in acute epinephrine fast asthmatic patients.
Ann. Allerg. - 1965 - 14 - 506.

.....

- 45 - GRIFFIN J.T. - KASS I. - HOFFMAN M.S.
Cor pulmonale associated with symptoms and signs of asthma in children.
Pediatrics - 1959 - 24 - 54.
- 46 - BAKER H. - GRIFFITHS J.C.
The size water droplets in the treatment of obstruction respiratory
ills of childhood.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1968 - 97 - 1136.
- 47 - Mc DONALD F.
Respiratory acidosis.
Arch. Int. Med. 1965 - 116 - 689.
- 48 - STRIKER T.W. - STOOL S. - DOWNES J.J.
Prolonged nasotracheal intubation in infants and children.
Arch. Otolaryng - 1967 - 85 - 210.
- 49 - MITHOEFER J.C. - RUNSER R.H. - KARETZKY M.S.
The use of sodium bicarbonate in the treatment of acute bronchial asthma.
New England J. Med. 1965 - 272 - 1200.
- 50 - BATTISTELLI F.
Circonstances favorisantes des formes graves de l'asthme infantile.
Gazette médicale de France. 1967 - janvier - 74 - n° 2 - 271.
- 51 - PLAGNE A.
L'état de mal asthmatique.
Gazette médicale de France - 1966 - sept. - 73 - 3165.
- 52 - WALKER P.E. - MARSHALL M.
Bronchial lavage in status asthmaticus
British med. J. - 1969 - july - 5 - 3 - 5 661 - 31.
- 53 - FONTANA Y.J.
Death from asthma in children.
Amer. J. Dis. Child. 1965 - nov. - 110 - n° 5.
- 54 - GAYRARD P. - OREHEK J.
Les sympathomimétiques dans le traitement de l'asthme.
Immex. 1971 - octobre 1257.
- 55 - GAYRARD P. - OREHEK J. - CHARPIN J.
Effets comparés d'un nouveau stimulant bêta-adrénergique dans l'asthme.
Presse médicale - 1970 - 78 - 2337.
- 56 - TURIAF J. - GEORGES R. - BASSET G. - MARLAND P.
Les ruptures de l'équilibre acide base et la désaturation oxyhémoglobine
du sang chez l'asthmatique en décompensation respiratoire.
Presse médicale - 1962 - 70 - 1979.

.....

57 - LISSAC J. - AMSTUTZ P. - ROMANET H. - MIGNON A.

L'insuffisance respiratoire au cours de l'état de mal asthmatique.

Rev. Prat. - Paris 1969 - 19 - 1073.

58 - INGRAM R.H. - KRUMPE P.E. - DUFFEL G.M. - MANISCALLO B.

Ventilation - perfusion changes after aerosolized isoproterenol in asthma.

Amer. Rev. resp. Dis - 1970 - 101 - 364.

59 - SALBUTAMOL.

Supp. Vol 47 - Postgraduate medical J. - 1971.

60 - DUNNILL - M.S.

The pathology of asthma with special reference to change in the bronchial mucosa.

J. Clin. Path. 1960 - 13 - 27.

Je remercie les laboratoires GLAXO-EVANS pour leur contribution
généreuse à l'édition de cette thèse.

